

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

2010

Direction médicale et scientifique

Pôle Sécurité-Qualité

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

Ce rapport a été approuvé par les membres de la Commission nationale d'AMP-vigilance lors de la réunion le 14 juin 2011 présidée par Madame le Dr Hélène Grandjean et Monsieur le Dr Bernard Nicollet

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION.....	1
II. MISE EN PLACE DU DISPOSITIF DE VIGILANCE RELATIF A L'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION	3
II-1 INSTALLATION AU NIVEAU LOCAL.....	3
II-2 CREATION ET INSTALLATION DE LA COMMISSION NATIONALE D'AMP VIGILANCE	4
III. BILAN DES DECLARATIONS D'AMP VIGILANCE	5
III-1 ANALYSE DESCRIPTIVE DES CAS RAPPORTES	5
III-2 DECLARATIONS D'AMP VIGILANCE RAPPORTEES A L'ACTIVITE DES CENTRES	16
III-3 FAITS MARQUANTS	21
IV. BILAN DES ACTIONS	23
IV-1 APPUI PAR LE GROUPE DE TRAVAIL AMP VIGILANCE.....	23
IV-2 OUTILS, DOCUMENTS D'INFORMATION ET DE COMMUNICATION.....	24
IV-3 ARTICULATION AVEC LES AUTRES SYSTEMES DE VIGILANCE SANITAIRE	25
IV-4 FORMATION – INFORMATION.....	25
<i>IV-4-1 Participation à des réunions d'information et communications orales.....</i>	<i>25</i>
<i>IV-4-2 Participation à des actions de formation.....</i>	<i>26</i>
IV-5 PARTICIPATION A L'ACTIVITE EUROPEENNE	27
V. PERSPECTIVES POUR L'ANNEE 2011	27
VI. DISCUSSION	28
VII. CONCLUSION.....	33
GLOSSAIRE	34
ANNEXES	35

RÉSUMÉ

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

Les textes réglementaires transposant les directives européennes ont été publiés en 2008, le législateur a prévu que l'ensemble du dispositif soit mis en place au niveau des centres autorisés pour l'activité d'AMP au plus tard fin décembre 2009.

Fin 2010, le réseau d'AMP vigilance comprend 191 correspondants locaux d'AMP vigilance désignés dans 92 % des centres clinico-biologiques d'AMP et des laboratoires d'insémination artificielle. En 2010, 67 % des centres d'AMP clinico-biologiques (71 sur 107) et 2 % des laboratoires d'insémination artificielle (2 sur 101) ont déclaré au moins un incident ou un effet indésirable.

Pour l'année 2010, le bilan des notifications est le suivant : au total, 350 déclarations d'AMP vigilance comprenant 369 incidents et/ou effets indésirables ont été rapportées à l'Agence de la biomédecine. Dans 78 % des cas, il s'agit d'effets ou d'incidents graves. La répartition en fonction de la typologie est la suivante : 200 événements (54,2 %) sont relatifs à la stimulation ovarienne, 76 (20,6 %) sont relatifs à un geste clinique d'AMP, 40 (10,8 %) sont relatifs à la perte de gamètes/embryons, 16 (4,3 %) sont relatifs à la structure, 10 (2,7 %) sont relatifs à une erreur d'attribution ou d'identification des gamètes / embryons et 27 sont classés comme autres (7,3 %). Ces données sont à mettre en regard avec les données d'activité à l'échelon national et régional.

La Commission nationale d'AMP vigilance a été installée après la publication de l'arrêté ministériel du 9 février 2010 et s'est réunie pour la 1^{ère} fois le 7 juin 2010.

Un an après la date de fin de la mise en place du dispositif prévue dans le décret, le bilan est globalement positif. Il permet de confirmer les bénéfices attendus de tout système de vigilance, dont en premier lieu, "l'apprentissage par l'erreur". Après une phase de sensibilisation et d'adhésion progressive des professionnels à ce système de déclaration obligatoire, il appartient à l'Agence de la biomédecine et aux professionnels de poursuivre leurs efforts pour concourir à une meilleure qualité de la prise en charge et de la sécurité des patients qui ont recours à l'AMP.

Grâce aux déclarations des professionnels, il a déjà été possible d'engager ou d'initier des actions concrètes qui ont participé de différentes façons, à améliorer la sécurité des patientes et des couples qui ont recours aux techniques de l'AMP.

I. Introduction

La vigilance relative à l'assistance médicale à la procréation (AMP vigilance) est une vigilance sanitaire réglementée dont la mise en œuvre a été confiée à l'Agence de la biomédecine. Sa création a été demandée par le législateur au travers de la loi n°2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique. En particulier, l'Agence de la biomédecine a pour missions de mettre en œuvre un dispositif de vigilance en matière d'activités cliniques et biologiques de l'assistance médicale à la procréation (article L.1418-1 du Code de la santé publique). Le décret de juin 2008^a a complété l'organisation du dispositif d'AMP vigilance et a précisé les rôles des différents acteurs, en prévoyant un délai de 18 mois à compter de la publication du décret soit à la fin décembre 2009, pour que le dispositif d'AMP vigilance soit mis en place au niveau des centres d'AMP. Ce décret transpose les directives européennes de 2004 et de 2006.

L'AMP vigilance a pour objet la surveillance des incidents relatifs aux gamètes, aux tissus germinaux et aux embryons utilisés à des fins d'assistance médicale à la procréation ou à des fins de préservation de la fertilité, ainsi que des effets indésirables observés chez les donneurs de gamètes ou chez les personnes qui ont recours à l'AMP.

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

L'AMP vigilance comporte :

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

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

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

- la réalisation de toute étude concernant les incidents et les effets indésirables liés aux activités précitées.

Les cas sont transmis à l'Agence de la biomédecine au moyen de la fiche de déclaration sous format papier ou par l'application informatique AMP Vigie. La fiche de déclaration d'incident ou d'effet indésirable est présentée à l'Annexe I. Conformément à l'article R.2142-42 du code de la santé publique issu du décret du 19 juin 2008, l'Agence de la biomédecine doit établir un rapport annuel portant sur le dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation. Ce rapport doit être adressé, après approbation par les membres de la commission nationale d'AMP vigilance, au ministre chargé de la santé au plus tard le 30 juin de l'année suivante. Ce présent rapport porte sur l'activité d'AMP vigilance de l'année 2010. Les données d'AMP vigilance sont par ailleurs transmises à la Commission européenne sous format électronique.

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

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

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

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

II-1 Installation au niveau local

Désignation des correspondants locaux d'AMP vigilance

Conformément à la réglementation en vigueur, notamment l'article R.2142-47 du code de la santé publique (décret du 19 juin 2008), les établissements de santé, organismes et laboratoires d'analyses biomédicales doivent désigner un correspondant local d'AMP vigilance (CLA). Les centres et les laboratoires autorisés pour les activités d'AMP disposaient du délai jusqu'à la fin décembre 2009 pour mettre en place le dispositif d'AMP vigilance.

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

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

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

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

Fin 2010, le réseau d'AMP vigilance comprend 191 correspondants locaux d'AMP vigilance désignés dans 92 % des 208 centres d'AMP (107 centres clinico-biologiques et 101 laboratoires pratiquant uniquement l'insémination artificielle : IA) ; ces centres sont enregistrés au niveau de la direction juridique de l'Agence de la biomédecine. La quasi totalité des centres d'AMP ont donc désigné dans les temps un correspondant local d'AMP vigilance et l'Agence de la biomédecine a pu constituer un annuaire des correspondants.

II-2 Création et installation de la commission nationale d'AMP vigilance

Les articles D. 2142-43 à D. 2142-46 du code de la santé publique issus du décret de juin 2008 prévoient les modalités de création d'une Commission nationale du dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation. Cette commission nationale d'AMP vigilance siège auprès de l'Agence de la biomédecine qui en assure son secrétariat.

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

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

Le président et le vice-président ont été nommés par le ministre chargé de la santé parmi les membres. Il s'agit respectivement du Dr Hélène Grandjean, directrice de recherche émérite Inserm (U 1207), et du Dr Bernard Nicollet, gynécologue-obstétricien, spécialiste de l'AMP en exercice dans une clinique de la région Rhône-Alpes. Du fait de la prise de fonction du poste de chef de pôle stratégie PEGH (procréation embryologie génétique humaine) au sein de la Direction médicale et scientifique de l'Agence de la biomédecine par un des membres de la commission (Pr Dominique Royère), celui-ci a été remplacé par le Pr Rachel Lévy par nomination par le ministre en charge de la santé sur proposition de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine. La composition de la commission nationale d'AMP vigilance est présentée à l'Annexe II.

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

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

III. Bilan des déclarations d'AMP vigilance

III-1 Analyse descriptive des cas rapportés

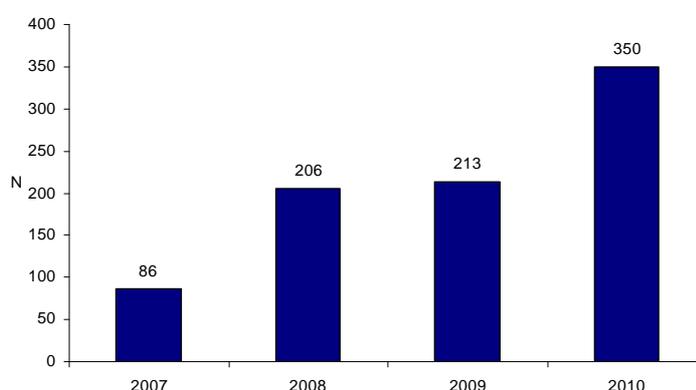
En 2010, l'Agence a reçu 350 déclarations d'AMP vigilance provenant de 73 centres d'AMP et représentant 369 incidents et/ou effets indésirables (IEI), répartis en 99 incidents et en 270 effets indésirables^e. La proportion d'IEI graves est de l'ordre de 80 % comme les années précédentes. En 2010, 67 % des centres d'AMP clinico-biologiques (71 sur 107) et 2 % des laboratoires d'insémination artificielle (2 sur 101) ont déclaré au moins un IEI.

Depuis la mise en place du dispositif, près de 3/4 des centres d'AMP et 5 % des laboratoires d'IA ont effectué au moins 1 déclaration.

Le nombre de déclarations a augmenté de façon importante entre 2007 et 2010, témoignant de la montée en charge du dispositif. Il est précisé que depuis 2010, le mode de comptabilisation des événements par année a été modifié. En 2008, le nombre de déclarations prenait en compte tous les incidents et effets indésirables survenus en 2008 même si l'Agence de la biomédecine avait reçu la déclaration en 2009. Donc, le nombre de déclarations de 2008 est surévalué. En 2009, le nombre de déclarations prend en compte les cas rapportés en 2009 ainsi que quelques cas survenus en 2008 et déclarés à l'Agence avec un délai important. Les cas survenus en 2009 mais déclarés en 2010 sont comptabilisés en 2010 et ce mode d'enregistrement sera désormais adopté. Donc, le nombre de déclarations de 2009 est un peu sous évalué (quelques événements survenus en 2008, rapportés en 2009 mais comptabilisés pour 2008 et quelques autres événements survenus en 2009, rapportés en 2010 et comptabilisés en 2010).

L'évolution du nombre de déclarations d'AMP vigilance de 2007 à 2010 est présentée à la figure 1.

Figure 1 - Évolution du nombre de déclarations d'AMP vigilance entre 2007 et 2010^f



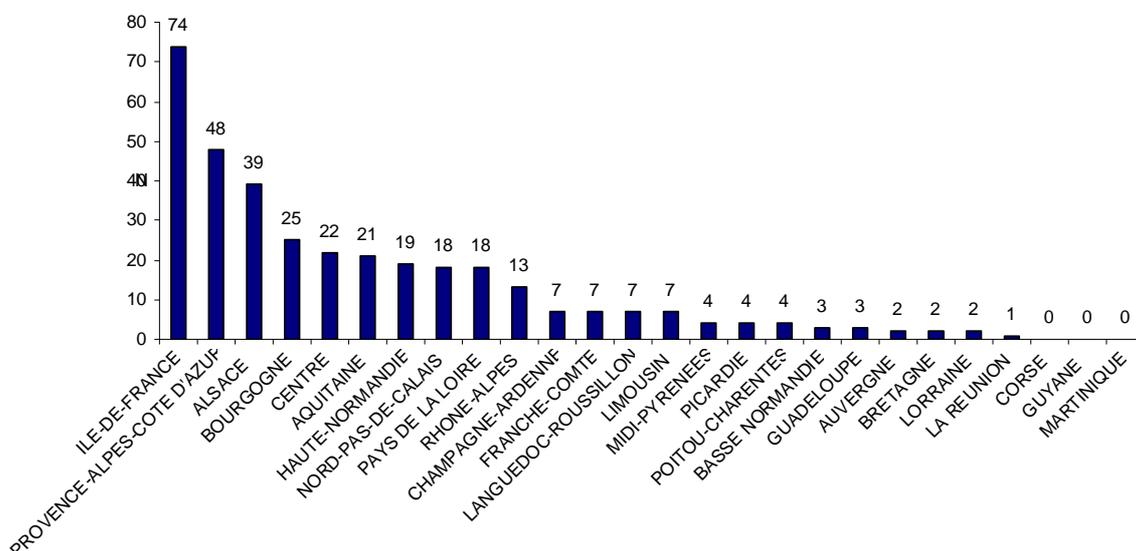
^e Une même déclaration peut contenir plusieurs incidents ou effets indésirables.

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

Distribution des déclarations par région

En 2010, 73 centres d'AMP (centres clinico-biologiques d'AMP ou laboratoires d'IA) répartis dans 23 régions ont fait au moins une déclaration d'AMP vigilance. Dans 3 régions (Corse, Guyane et Martinique) les centres n'ont fait aucune déclaration. Dans les autres régions, en moyenne 15 déclarations d'AMP vigilance ont été faites par région avec des extrêmes compris entre 1 et 74 déclarations. La distribution des déclarations par région est présentée à la figure 2.

Figure 2 – Nombre de déclarations d'AMP vigilance en fonction des régions (n = 350, 2010)



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

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

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

Un incident est considéré comme grave s'il est susceptible d'entraîner des effets indésirables graves. Doit aussi être considéré comme incident grave tout incident susceptible d'occasionner une erreur

d'attribution ou une perte de gamètes, tissus germinaux ou embryons avec perte de chance totale de procréation sur la tentative ou pour le couple.

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

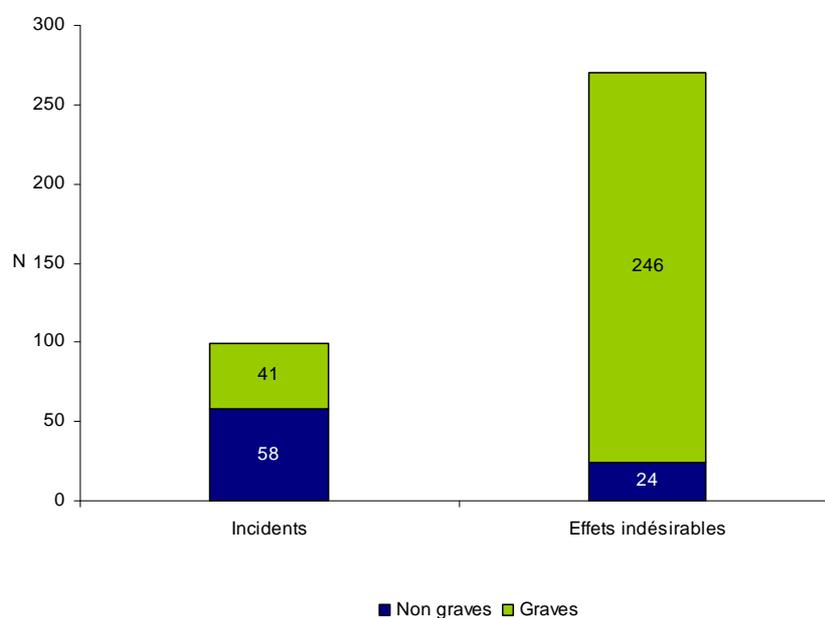
- G1 Diminution de la performance du processus, sans conséquence sur son résultat, et/ou source de contrainte opérationnelle acceptable
- G2 Dégradation de la performance du processus susceptible ou ayant altéré de façon modérée son résultat et/ou source de contrainte opérationnelle non acceptable
Perte d'embryons et/ou de gamètes sans disparition des chances de procréation sur la tentative
- G3 Dégradation de la performance du processus ayant altéré de façon importante son résultat.
Complications liées au processus d'AMP avec hospitalisation supérieure à 24h et/ou incapacité fonctionnelle mineure
Intervention médicale ou chirurgicale afin d'exclure tout dommage permanent ou infirmité corporelle
Risque de transmission d'affection(s) à morbidité modérée accessible(s) à un traitement
Perte d'embryons et/ou des gamètes avec disparition des chances de procréation sur la tentative
- G4 Acte ou procédure sur un patient autre (erreur d'attribution)
Perte d'embryons et/ou des gamètes avec disparition définitive des chances de procréation pour le couple
Complications sévères liées au processus d'AMP avec hospitalisation supérieure à 7 jours et/ou incapacité fonctionnelle majeure
Risque de transmission par les gamètes d'affection(s) à morbidité sévère : affections transmissibles avec mise en jeu du pronostic vital
- G5 Décès au cours du processus d'AMP
Incapacité fonctionnelle majeure et permanente

En 2010, 287 événements soit 78 % des incidents et des effets indésirables ont été cotés comme graves (G3, G4). La distribution des incidents et des effets indésirables en fonction de la gravité est présentée dans le tableau I et la figure 3. Afin de faciliter la gestion des déclarations, il est prévu de mettre en place un système de score de criticité des événements qui prend en compte la fréquence de l'événement et sa gravité. Le score de criticité est utilisé par d'autres systèmes de vigilance sanitaire afin de prioriser les actions à mener. Ce score permet de décider de travailler soit sur des événements qui sont rares mais graves, ou sur des événements peu graves mais fréquents.

Tableau I – Nombre d'incidents et d'effets indésirables en fonction de la gravité (n = 369, 2010)

Année 2010	Total	NON GRAVES		GRAVES		
		G1	G2	G3	G4	G5
Incidents	99	16	42	34	7	0
Effets indésirables	270	6	18	177	69	0
Total	369	22	60	211	76	0
Pourcentage		6 %	16,3 %	57,2 %	20,5 %	0 %

Figure 3 – Nombre d'incidents et d'effets indésirables en fonction de la gravité (n = 369*, 2010)



*** : 19 déclarations avec 2 typologies**

Délais de déclaration

Le décret de juin 2008 prévoit que les CLAs déclarent sans délai à l'Agence de la biomédecine. Ce délai est donc laissé à l'appréciation du signalant en fonction de critères prenant en compte la gravité, le contexte loco-régional, l'évitabilité, les autres centres potentiellement concernés,

En 2010, le délai moyen entre la date de constatation de l'événement indésirable et la déclaration à l'Agence de la biomédecine a été de 76 jours avec une médiane à 45 jours. Il existe une grande variabilité attestée par la valeur de l'écart-type à 82 jours et les valeurs extrêmes comprises entre 0 jour et 595 jours.

En 2009, le délai moyen de déclaration était de 51 ± 60 jours avec une médiane de 32 jours, [0-501].

Ce délai a aussi été calculé en fonction de la gravité des cas. En moyenne, il est comparable quelle que soit la gravité. On observe une tendance à une augmentation des délais de déclaration entre 2009 et 2010 mais cette information ne doit pas être prise en compte car elle prend en compte la différence de mode d'enregistrement. Les comparaisons annuelles en termes de délais de déclaration ne pourront être faites qu'à partir de 2010 puisque le même mode d'enregistrement sera maintenu.

Ces résultats sont présentés dans le tableau II.

Tableau II - Délai de déclaration en jours à l'Agence de la biomédecine en fonction de la gravité en 2009 et en 2010

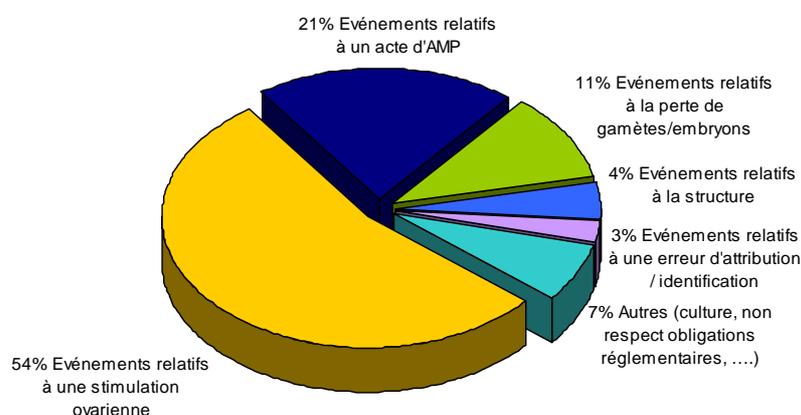
Année		G1 à G5		G1	G2	G3	G4	G5
2009	moyenne±écart-type	51 ± 60		32 ± 23	36 ± 39	49 ± 46	85 ± 108	
	médiane	32		31	22	32	44	
	extrêmes	[0-501]		[0-64]	[0-203]	[0-209]	[9-501]	
2010	moyenne±écart-type	76 ± 82		91 ± 117	71 ± 91	76 ± 78	78 ± 79	
	médiane	45		24	34	48	55	
	extrêmes	[0-595]		[0-264]	[0-373]	[0-595]	[0-319]	

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

Pour l'année 2010, 200 événements indésirables (54,2 %) sont relatifs à la stimulation ovarienne, 76 (20,6 %) sont relatifs à un geste clinique lors de l'AMP (inséminations, ponctions, transferts), 40 (10,8 %) sont relatifs à la perte de gamètes/embryons, 16 (4,3 %) sont relatifs à la structure (locaux, équipements, procédures), 10 (2,7 %) sont relatifs à une erreur d'attribution ou d'identification des gamètes/embryons, et 27 classés comme autres (7,3 %).

La distribution des incidents et/ou effets indésirables selon la typologie est présentée à la figure 4.

**Figure 4 - Distribution des incidents et/ou des effets indésirables selon la typologie
(n = 369, 2010)**



Événements relatifs à la stimulation ovarienne

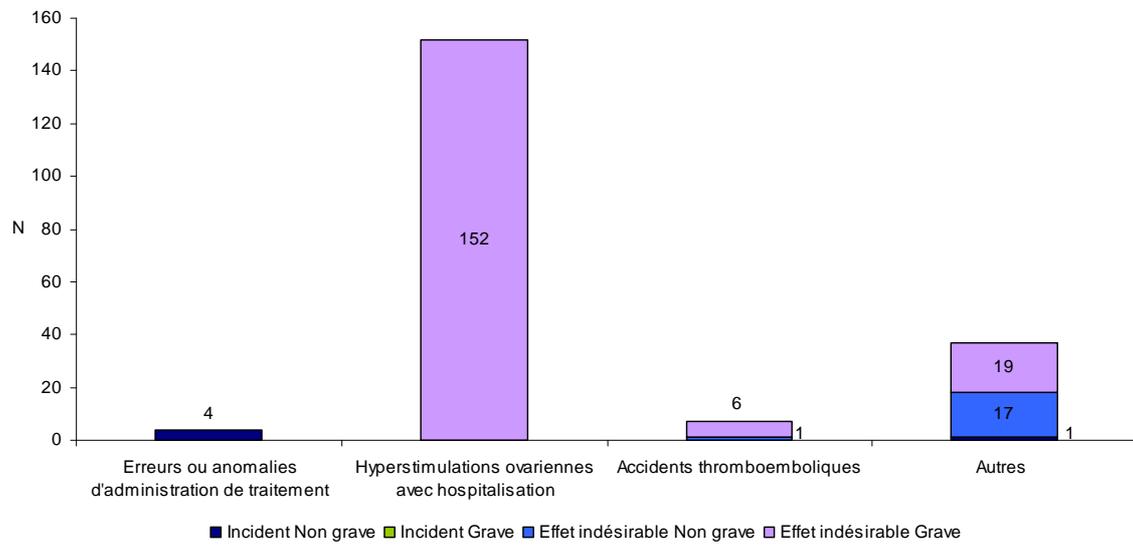
54 % des événements indésirables rapportés en 2010 concernent des événements relatifs à la stimulation ovarienne (n = 200). Ces 200 événements indésirables comprennent 5 incidents non graves et 195 effets indésirables (177 effets indésirables graves et 18 effets non graves).

Parmi les 200 événements associés à la stimulation ovarienne, la plupart (152/200 = 76 %) concerne des syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères avec hospitalisation, 4 concernent des erreurs d'administration, 7 des thromboses et 37 sont classés comme "autres".

Les 37 événements « autres » sont répartis en 36 effets (19 graves et 17 non graves) et 1 incident non grave. Il s'agit de douleurs pelviennes (5 fois), de torsions d'annexes (12 fois), de syndromes d'hyperstimulation ovarienne sans hospitalisation (17 fois), de réaction allergique (1 fois), d'une erreur de transmission des résultats (1 fois) et d'un diagnostic de cancer du sein (1 fois).

La distribution des événements indésirables relatifs à la stimulation ovarienne est présentée à la figure 5.

Figure 5 - Nombre d'incidents et d'effets indésirables relatifs à la stimulation ovarienne en fonction de la gravité (n = 200, 2010)



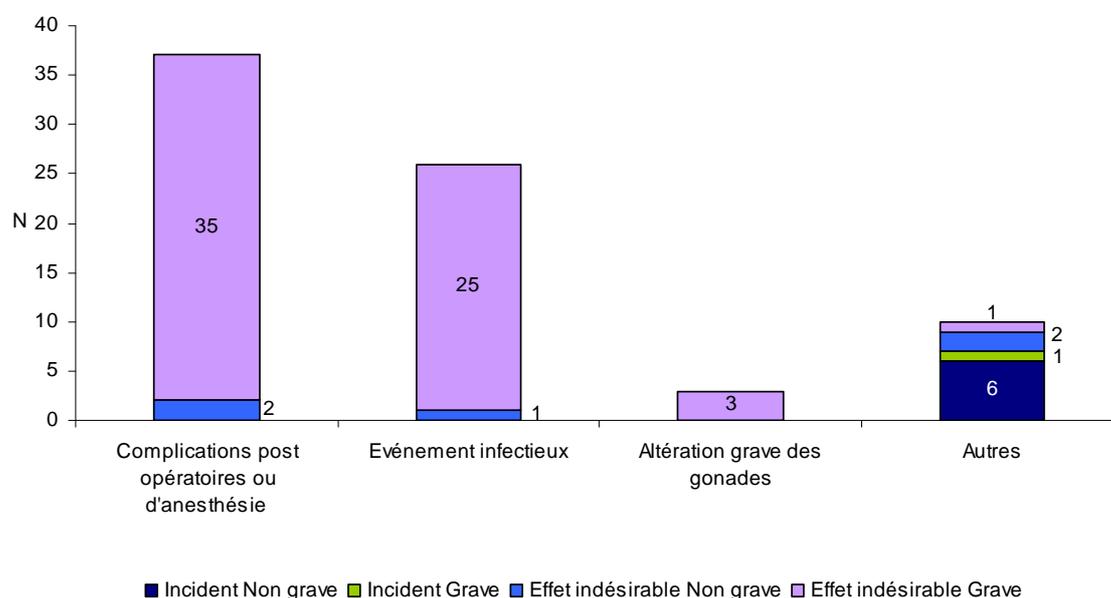
Événements indésirables relatifs à un geste clinique lors de l'AMP

Soixante-seize (20,6 %) des événements indésirables sont à rattacher à un geste clinique lors de l'AMP (insémination, ponction folliculaire, transfert embryonnaire, ...). Ces événements sont répartis en 69 effets indésirables (64 effets indésirables graves et 5 effets indésirables non graves) et 7 incidents (1 incident grave et 6 incidents non graves).

Parmi les événements associés à un acte d'AMP, la plupart (37/76 soit 49 %) concernent des complications post opératoires (ex : hémopéritoines, hématomes, ...) ou d'anesthésie, et 34 % des infections.

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

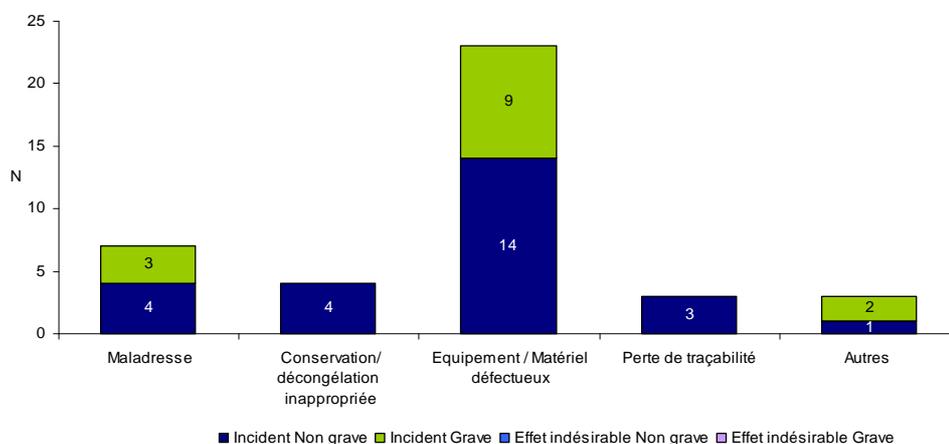
Figure 6 – Nombre d'incidents et d'effets indésirables relatifs à un geste clinique lors de l'AMP en fonction de la gravité (n = 76, 2010)



Événements indésirables relatifs à une perte de gamètes/embryons

Quarante (10,8 %) événements indésirables rapportés en 2010 concernent des événements relatifs à la perte ou destruction accidentelle des gamètes ou des embryons. Les 40 événements relatifs à une perte de gamètes ou d'embryons sont constitués uniquement d'incidents dont 26 incidents non graves et 14 incidents graves. La plupart de ces incidents (23/40 = 58 %) sont en rapport avec un équipement ou un matériel défectueux. La distribution des événements indésirables relatifs à une perte de gamètes/embryons est présentée à la figure 7.

Figure 7 - Nombre d'incidents et d'effets indésirables relatifs à la perte ou à la destruction accidentelle de gamètes/embryons en fonction de la gravité (n = 40, 2010)

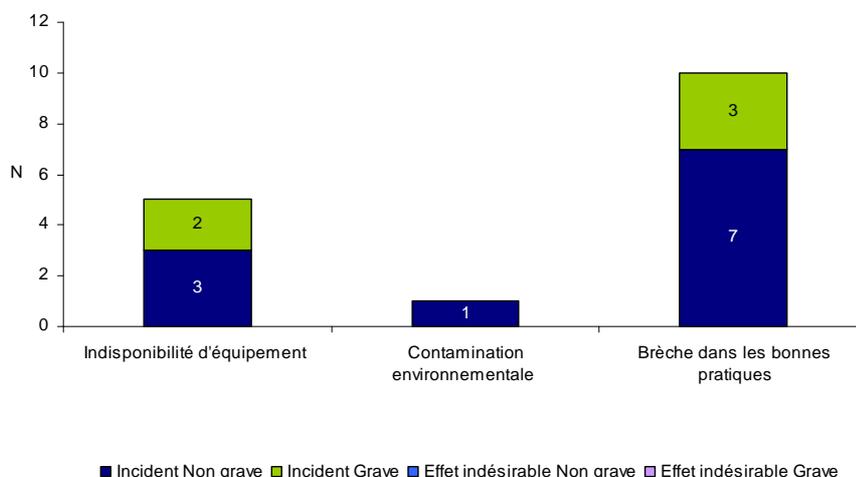


Événements indésirables relatifs à la structure (locaux, équipements, pratiques)

Seize (4,3 %) événements indésirables concernent des événements relatifs à la structure (locaux, équipements, pratiques, ...). Il s'agit uniquement d'incidents dont 11 incidents non graves et 5 incidents graves. Le plus souvent (63 %), ces incidents concernent une brèche dans les bonnes pratiques.

La distribution des événements indésirables relatifs à la structure est présentée à la figure 8.

Figure 8 – Nombre d'incidents et d'effets indésirables relatifs à la structure en fonction de la gravité (n = 16, 2010)

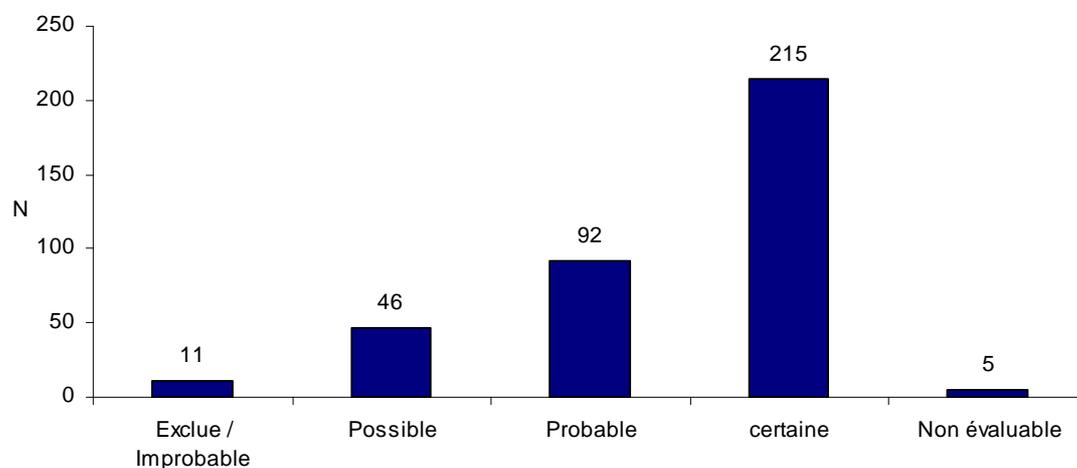


Imputabilité

Le déclarant doit évaluer l'imputabilité de l'incident ou de l'effet indésirable selon une échelle d'imputabilité proposée par l'Agence de la biomédecine. L'imputabilité consiste en l'analyse de la relation causale entre la survenue d'un événement indésirable observé et un autre événement survenu en amont susceptible d'en être la cause. Il s'agit d'une estimation individuelle pour une déclaration donnée de la probabilité de la relation existante entre le processus d'AMP et la survenue d'un incident ou d'un effet indésirable. L'ensemble des étapes du processus d'AMP et leur environnement doivent être pris en compte. Il peut y avoir une différence entre le niveau d'imputabilité établi lors de la survenue de l'événement indésirable et celui retenu après investigation du cas. Il s'agit donc d'une estimation initiale qui sera réévaluée et modifiée si besoin par le CLA dans la partie B de la fiche de déclaration. Après réception de la déclaration, l'Agence de la biomédecine réévalue le niveau d'imputabilité pour s'assurer d'une utilisation cohérente de l'échelle ou attribue une imputabilité à cet événement si cela n'a pas déjà été fait par le déclarant. La distribution des incidents et des effets indésirables en fonction de l'imputabilité est présentée à la figure 9.

Figure 9 – Nombre total d'incidents et/ou d'effets indésirables en fonction de l'imputabilité

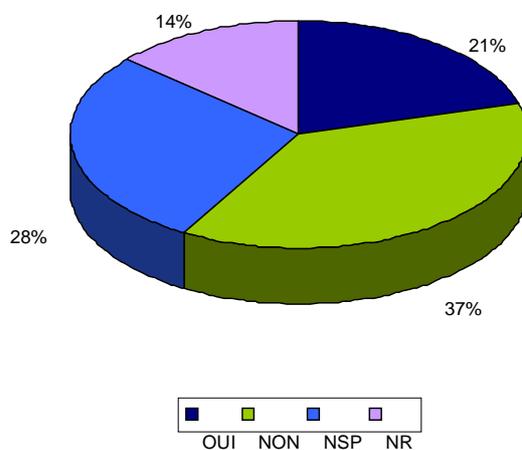
(n = 369, 2010)



Évitabilité des événements indésirables

Dans la fiche de déclaration, le CLA doit indiquer s'il estime que l'incident ou l'effet indésirable était évitable ou s'il ne le sait pas. La distribution des cas en fonction du critère d'évitabilité est présentée à la figure 10. Pour 21 % des déclarations, le CLA a considéré la survenue de l'incident ou de l'effet indésirable comme évitable. La distribution des événements indésirables selon les critères d'évitabilité est présentée à la figure 10.

Figure 10 – Distribution des cas en fonction du critère d'évitabilité (n = 350, 2010)

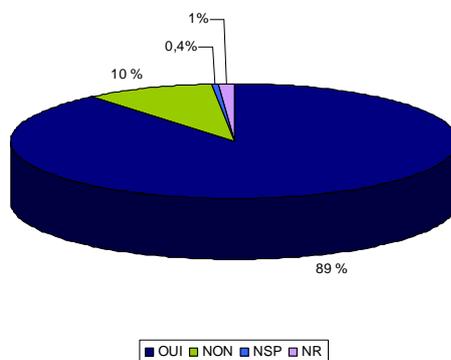


NSP : ne sait pas ; NR : non renseigné

Critère d'hospitalisation

Parmi les déclarations d'effets indésirables, la plupart (231/260 soit 89 %) ont entraîné une hospitalisation de plus de 24 heures. La distribution des déclarations en fonction du critère d'hospitalisation est présentée à la figure 11.

Figure 11 – Distribution des déclarations en fonction du critère d'hospitalisation (n = 260, 2010)



NSP : ne sait pas ; NR : non renseigné

III-2 Déclarations d'AMP vigilance rapportées à l'activité des centres

Lors de la réunion de préparation de la réunion de la commission nationale avec la présidente et le vice président, il a été suggéré que ces données de vigilance soient rapportées à un dénominateur afin d'avoir un indicateur permettant d'une part d'estimer un taux d'incidents et d'effets indésirables (par région et par centre), et d'autre part de suivre l'évolution de ces taux au cours du temps.

En pratique, les données d'AMP vigilance d'une année ont été rapportées aux données d'activité (nombre de stimulations, fécondations in vitro, autres techniques, ...) de la même année.

Dans la mesure où l'Agence de la biomédecine dispose en 2011, des données d'activité de l'année n - 2 (2009), l'analyse des données d'AMP vigilance rapportées aux données d'activité a été réalisée pour 2009.

Il a été décidé de ne pas rapporter l'ensemble des 213 incidents et des effets indésirables au nombre de tentatives. En effet, en ce qui concerne les incidents relatifs aux gamètes, embryons et tissus germinaux, il n'est pas pertinent de les rapporter à des données d'activité compte-tenu d'une part des données d'activité biologique disponibles et d'autre part du fait que tous les incidents ne sont pas liés à l'activité. Il a donc été décidé de rapporter uniquement les effets indésirables et les incidents liés à "l'activité" en lien avec un acte individualisé, à l'activité exprimée par le nombre de tentatives.

Les données nationales d'activité de l'année 2009 sont présentées dans le tableau III.

Tableau III – Données nationales d'activité d'AMP en 2009

Technique	Tentatives*
Intraconjugal	
Insémination intra-utérine	52 861
FIV hors ICSI	20 675
ICSI	34 415
TEC	16 838
Spermatozoïdes de donneur	
Insémination intra-utérine	3 890
Insémination intra-cervicale	550
FIV hors ICSI	448
ICSI	696
TEC	315
Don d'ovocytes	
FIV hors ICSI	200
ICSI	441
TEC	292
Accueil d'embryons	
TEC	95
Total	131 716

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

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

La distribution des activités des centres selon les classes d'activité est présentée au tableau IV.

Tableau IV – Distribution des activités des centres selon les classes d’activité en 2009

Activité	Nombre de tentatives ou couples ou patients	Nombre d’effets indésirables et incidents liés au patient***
Inséminations*	57 301	7
Fécondations (FIV, ICSI, TEC)	74 415	85
Autoconservation	5 863	0
Dons	728	1

En moyenne, au niveau national, si on rapporte les 141 effets indésirables et les 12 incidents qui concernent des activités d’AMP chez les patients, reçus à l’Agence en 2009 à 137 757 tentatives (inséminations**, FIV, TEC, activités de dons, autoconservations), on a un indicateur de 1,1 effet indésirable ou incident pour 1 000 tentatives.

Les résultats sont présentés par région dans le tableau V.

* : y compris les inséminations intracervicales

** : hors les inséminations intracervicales

*** : le nombre total d’effets indésirables et d’incidents liés au patient n’est pas égal à 153 en raison de données manquantes

**Tableau V – Nombre de déclarations d'effets indésirables et d'incidents liés aux patients
en fonction des données d'activité par région en 2009**

Région	Nombre d'effets indésirables et d'incidents liés au patient	Nombre de tentatives ou couples ou patients	Taux pour 1 000
Alsace	18	4 004	4,5
Aquitaine	16	5 906	2,7
Auvergne	0	2 444	0
Basse-Normandie	0	1 951	0
Bourgogne	12	2 254	5,3
Bretagne	1	8 414	0,1
Centre	6	3 387	1,8
Champagne-Ardenne	5	2 649	1,9
Corse	0	97	0
Guadeloupe, Guyane, Martinique, Réunion	3	1 928	1,6
Franche-Comté	4	1 363	2,9
Haute-Normandie	0	2 705	0
Ile-de-France	13	38 465	0,3
Languedoc-Roussillon	11	4 049	2,7
Limousin	5	1 031	4,8
Lorraine	2	4 471	0,4

Midi – Pyrénées	3	4 037	0,7
Nord-Pas-de-Calais	3	8 863	0,3
Pays de Loire	3	8 662	0,3
Picardie	0	3 470	0
Poitou-Charentes	2	2 053	1,0
Provence Alpes Côte d'Azur	30	10 669	2,8
Rhône-Alpes	16	14 885	1,1
Total	153	137 757	1,1

Bien que ces chiffres n'aient qu'une valeur indicative, il est intéressant de remarquer que les taux de déclaration de l'Île-de-France sont parmi les plus bas alors que, du fait de son activité importante, cette région fournit le plus gros contingent de déclarations. À l'autre extrémité, les régions qui ont les plus forts taux de déclaration sont la Bourgogne, l'Alsace et le Limousin. Il sera intéressant d'observer l'évolution de ces taux pour les années suivantes pour tenter d'en dégager une estimation des taux de déclaration à attendre.

III-3 Faits marquants

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

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

Les événements marquants en 2010 pour lesquels des actions correctives ou préventives ont été mises en place sont les suivants :

- **les syndromes d'hyperstimulation ovarienne (HSO).** Compte tenu de la gravité et de la fréquence relatives élevées en termes d'effets rapportés dans le système d'AMP vigilance, il a été décidé d'élaborer des outils d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) pour ces syndromes et de les mettre à disposition des équipes exerçant dans le champ de l'AMP. Avec l'aide de la société Sunnikan consulting, le projet a débuté en 2010 en lien étroit avec des professionnels de l'AMP et des représentants des sociétés savantes. Après une phase de tests, des outils d'EPP comprenant notamment un référentiel, un guide, une classification des syndromes et des fiches seront présentés et mis à la disposition des professionnels courant 2011, afin d'être utilisés par les équipes dans une démarche volontaire d'EPP.

- **les accidents thromboemboliques** au cours du processus d'AMP. Des thromboses sont rapportées dans le cadre du dispositif d'AMP vigilance. Il s'agit d'effets très rares. Toutefois, compte-tenu de la gravité de ces effets et de leur possible évitabilité dans certaines situations cliniques, il a été décidé d'élaborer des recommandations de prévention et de prise en charge des thromboses dans le cadre de l'AMP, après expertise des cas rapportés, analyse de la littérature et du fait de l'absence de recommandations disponibles sur cette question. En l'absence de recommandations de haut niveau d'évidence, des accords professionnels seront utiles. Une note de cadrage a été soumise pour avis au Collège de la Haute autorité de santé (HAS) en juin 2010. La HAS a examiné le projet lors de la séance du 21 septembre 2010 du Comité de validation des recommandations (CVR) de bonnes pratiques professionnelles. Le CVR a émis un avis favorable avec demandes de modifications mineures sans nouvel examen par le CVR, au cadrage « Thromboses artérielles et veineuses dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (AMP) : prévention et prise en charge », selon la méthode du consensus formalisé d'experts. La HAS a désigné un chargé de mission pour nous aider à mener à bien ce projet. Le groupe de pilotage a été constitué et s'est réuni plusieurs fois afin dans un premier temps d'élaborer un argumentaire sur la base des références bibliographiques disponibles. Sur la base de cet argumentaire, des recommandations seront proposées et cotées par un groupe de cotation puis seront transmises à un groupe de lecture.

Le thème des thromboses en AMP a été un des 3 thèmes abordés lors de la réunion nationale des CLA en octobre 2010.

- **les erreurs d'identification ou d'attribution de gamètes ou d'embryons.** En 2010, 10 cas d'erreurs d'identification ou d'attribution des gamètes ou d'embryons ont été rapportés. De façon globale, chacun de ces incidents a entraîné la mise en place de mesures correctives et préventives adaptées à chaque situation au niveau des centres d'AMP. En termes de fréquence, il s'agit d'événements très rares. Toutefois, leur gravité potentielle, leur évitabilité et leur sensibilité particulière justifient de mener une réflexion avec les professionnels afin de mettre en place des mesures préventives et correctives, en lien avec les autres actions plus globales en termes d'identitovigilance.

Le thème des erreurs d'attribution a fait partie des 3 thèmes abordés lors de la réunion nationale des CLA en octobre 2010.

- **les huiles minérales CBS® :** à la suite de déclarations de blocages de fécondation et/ou de dégénérescence embryonnaire rapportés dans 3 centres d'AMP fin 2009 impliquant 37 couples avec une perte totale de chances de procréation, une enquête a été menée en lien avec l'unité de matériovigilance de l'Afssaps après le retrait des lots intervenu en février 2010⁹. Les analyses réalisées par la Direction des laboratoires et des contrôles (DLC) de l'Afssaps ont conclu à l'absence de non conformité sur les analyses physico-chimiques, les dosages d'endotoxines et les tests de toxicité sur embryons de souris. En revanche des résultats non conformes ont été mis en évidence avec de faibles contaminations aux contrôles bactériologiques et fongiques du lot n°8032501 concluant à une probable contamination du lot incriminé. La DLC a conclu que l'hypothèse de la contamination bactérienne était la cause la plus probable des incidents déclarés et que cette hypothèse n'avait pas été confirmée par les tests de toxicité sur embryons de souris probablement par manque de sensibilité.

Le thème des milieux de culture et assimilés en AMP a été un des 3 thèmes abordés lors de la réunion nationale des CLA en octobre 2010.

- **Blasthaw® : non conformité, inversion des étiquettes**

À la suite de l'information diffusée en mai 2010 par le fabricant de Blasthaw® de la non conformité d'étiquetage des produits de décongélation Vial 1 et Vial 2, l'Agence de la biomédecine a sollicité en juin 2010 les centres d'AMP afin d'évaluer l'impact éventuel de cette non conformité sur les blastocystes. Parmi les 34 centres utilisateurs, 13 ont répondu. Il faut noter que ces solutions de décongélation sont destinées à la décongélation des blastocystes, activité d'AMP qui a été chiffrée en 2009 à 2 600 tentatives. Parmi les 34 centres qui avaient ce milieu, tous n'auront pas utilisé ce lot pendant la période étudiée. Les résultats étaient difficilement interprétables. Après avis du groupe de

⁹ Les huiles minérales CBS ont un statut de dispositif médical.

travail AMP vigilance lors de la réunion du 24 novembre 2010, une nouvelle enquête a été menée auprès des centres d'AMP utilisateurs de ce produit. En particulier, il a été demandé aux centres de renseigner la durée d'utilisation du lot, le nombre de couples concernés, ainsi que des indicateurs de résultats (nombre de blastocystes décongelés, nombre de blastocystes décongelés transférés, nombre de cycles de décongélation, nombre de TEC avec blastocystes, nombre de grossesses débutantes après TEC, nombre de grossesses échographiques après TEC, nombre de sacs gestationnels). Sur la base des réponses de 12 centres utilisateurs à cette nouvelle enquête, aucune différence statistiquement significative en termes de résultats n'a été mise en évidence après utilisation des produits non conformes.

IV. Bilan des actions

IV-1 Appui par le groupe de travail AMP vigilance

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

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

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

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

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

La composition du groupe de travail AMP vigilance pour l'année 2010 est présentée à l'Annexe II.

Pour l'année 2010 le groupe de travail a été réuni 3 fois à l'Agence de la biomédecine. Les comptes-rendus des réunions sont présentés en Annexe III.

De plus, ses membres ont été sollicités par le pôle sécurité-qualité de l'Agence de la biomédecine par messagerie pour contribuer à la réflexion et à l'expertise de 9 dossiers comprenant 19 déclarations d'AMP vigilance au total. Les déclarations sont les suivantes : 1 cas relatif à l'observation d'une diminution du taux de grossesses observée sur une période de 2 mois après utilisation d'un nouveau milieu de culture ; 3 cas de blocage au stade 2 PN (embryons dégénératifs) de cultures embryonnaires après utilisation d'un lot d'huile minérale ; 2 cas de grossesses monochoriales triamniotiques après transfert d'un seul d'embryon ; inversion étiquetage Vial 1 et 2 Blasthaw® (milieu de décongélation) (7 déclarations sans impact démontré) ; 2 cas de décongélation de paillettes de spermatozoïdes dans container voyageur (Air Liquide) ; 1 cas relatif à la naissance d'un enfant de groupe sanguin Rhésus + alors que ses deux parents sont Rhésus - ; 1 cas d'erreur de circuit de traitement du sperme (risque viral / non risque viral) ; 1 cas relatif à la non validité des sérologies du couple le jour prévu de la ponction, prélèvement en urgence et révélation d'une sérologie positive VIH chez la femme ; 1 cas relatif à une usurpation d'identité du conjoint en lien avec la patiente.

IV-2 Outils, documents d'information et de communication

Développement des outils

Afin de faciliter la connaissance et la mise en place de l'ensemble du dispositif d'AMP vigilance, l'Agence de la biomédecine a élaboré un *guide d'aide à la mise en place du dispositif d'AMP vigilance*, un *guide de remplissage de la fiche de déclaration d'AMP vigilance* à l'attention des correspondants locaux d'AMP vigilance et une plaquette sur le dispositif d'AMP vigilance. Ces documents sont téléchargeables sur le site internet de l'Agence de la biomédecine. De plus, la plaquette a été diffusée fin 2010 aux centres d'AMP, aux gynécologues de ville et aux personnels des agences régionales de santé (ARS) et des agences sanitaires.

L'application informatique AMP Vigie qui permet aux centres d'AMP de déclarer en ligne, au travers du portail sécurisé du système d'information de l'Agence, les incidents et les effets indésirables d'AMP vigilance a été mise en service en mars 2010. Ainsi, en 2010, la saisie en ligne directement par les centres d'AMP a représenté 52 % des déclarations d'AMP vigilance.

IV-3 Articulation avec les autres systèmes de vigilance sanitaire

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

L'Agence de la biomédecine a donc mis en place une procédure de partage et d'échanges des données avec l'unité de matériovigilance de l'Afssaps pour gérer les déclarations qui impliquent un dispositif médical. En particulier, en 2010 l'Agence de la biomédecine a coopéré avec l'unité de matériovigilance de l'Afssaps sur les dossiers de vigilance suivants : huiles minérales, kit de prélèvements ovocytaires, Blasthaw®, ...

La coordination a été facilitée par les échanges et les contacts réguliers avec les systèmes de vigilances sanitaires de l'Afssaps, mais aussi par la participation aux différentes réunions de coordination (réunions hebdomadaires de sécurité sanitaire pilotées par le directeur général de la santé, réunions mensuelles du comité de coordination des vigilances pilotées par l'Afssaps, réunions de la commission spécialisée de sécurité des patients pilotées par le Haut conseil de santé publique, réunions du Comité d'animation des systèmes d'agence (CASA) pilotées par la DGS).

IV-4 Formation – Information

IV-4-1 Participation à des réunions d'information et communications orales

- **Réunion régionale**

En 2010, l'Agence de la biomédecine a participé à une seule réunion régionale consacrée à l'AMP vigilance et à la biovigilance, à l'initiative des services de l'ARS Alsace en novembre 2010. Le programme de cette réunion est présenté en Annexe IV.

Cette faible sollicitation de la part des services régionaux a été attribuée à l'actualité de la gestion de la pandémie de grippe H1/N1 et à la mise en place des ARS, les services régionaux ont été particulièrement investis dans ces dossiers et n'ont pas été en mesure d'organiser avec l'Agence de la biomédecine des réunions sur l'AMP vigilance.

- **Réunion nationale des CLAs**

Pour la deuxième fois, l'Agence de la biomédecine a organisé une réunion nationale des correspondants locaux d'AMP vigilance dans un objectif d'information, de sensibilisation et de partage d'expériences entre professionnels de la reproduction, biologistes et gynécologues obstétriciens. Cette réunion a eu lieu le 6 octobre 2010 à la Cité sciences et industrie, Paris, en marge du congrès de la FFER (fédération française d'étude de la reproduction). Le programme a été conçu pour favoriser le partage d'expériences et les échanges entre professionnels autour de 3 thèmes : erreurs d'identification, milieux de culture et assimilés, thrombose et AMP.

Le compte-rendu de cette réunion est présenté en Annexe V.

- **Réunion des personnels des ARS**

Fin décembre 2010, l'Agence a organisé à son siège avec la Direction générale de la santé et la Direction générale de l'offre de soins, une réunion nationale de l'ensemble des ARS. Cette réunion avait pour objectifs de réunir l'ensemble des acteurs régionaux en charge des sujets en commun entre l'Agence et les ARS et de partager et d'échanger sur ces sujets. Le pôle sécurité qualité a participé à cette réunion et a pu répondre aux questions des médecins et des pharmaciens inspecteurs concernant l'AMP vigilance.

- **Congrès international de l'ESHRE** (European Society of Human Reproduction and Embryology, 27 juin au 30 juin 2010, Fiera di Roma, Rome Italie)

Un abstract soumis par le pôle sécurité qualité, sur la mise en place du dispositif d'AMP vigilance en France a été sélectionné pour une communication orale. L'abstract est présenté en Annexe VI.

Ce congrès annuel de l'ESHRE a réuni plus de 9 000 participants provenant de 109 pays pour participer à 70 sessions scientifiques. Le congrès a été couvert par 61 journalistes de 15 pays et a donné lieu à 800 articles de presse. Outre la participation à de nombreuses sessions scientifiques, ce congrès a été l'occasion de partager et d'échanger avec des professionnels de l'AMP.

IV-4-2 Participation à des actions de formation

Le dispositif d'AMP vigilance a fait l'objet d'un enseignement dans le cadre de formations universitaires (Master Pro 2 « Vigilance et sécurité sanitaire - Paris 5 » en janvier 2010 et Master Pro 2 « biologie de la reproduction » Paris 5 en mai 2010).

Le dispositif d'AMP vigilance fait partie des exposés qui ont été présentés le 9 novembre 2010 dans le cadre de la formation dispensée par l'Agence de la biomédecine intitulée "Cadre juridique de l'AMP".

IV-5 Participation à l'activité européenne

• **Projet européen**

Dans la continuité du projet Eustite (European Union Standards and Training for Inspection of Tissues Establishments), l'Agence de la biomédecine a été sollicitée pour participer au projet Soho V&S (Substance of human origin Vigilance & Surveillance) financé par la commission européenne pour une durée de 3 ans et piloté par le ministère de la santé italien. Le projet Soho V&S implique 8 partenaires associés et près de 30 partenaires collaboratifs. Il vise à développer des systèmes performants de surveillance et de vigilance dans le champ des tissus/cellules utilisés en greffe et en AMP au sein de l'Union européenne. Les besoins identifiés sont une harmonisation de la terminologie, de la documentation et de l'investigation des effets indésirables et des incidents associés à l'utilisation des tissus/cellules.

L'Agence de la biomédecine a participé à la réunion de lancement à Rome les 18 et 19 mars 2010 et est responsable du pilotage d'un groupe de travail dédié à l'AMP vigilance. Ce groupe de travail doit aboutir à la production d'un livrable, un guide d'AMP vigilance, destiné aux autorités compétentes pour la fin juin 2011.

L'Agence a organisé une 1^{ère} réunion exploratoire avec des experts en juin 2010, puis 3 réunions de travail en octobre 2010, janvier 2011 et mars 2011 pour élaborer un livrable : "Guidance document" sur l'AMP vigilance.

• **Accueil de délégations européennes**

Italie : l'Agence de la biomédecine a reçu une délégation du ministère de la santé italien (CNT : centro nazionale di trapianti) le 16 avril 2010 et lui a notamment présenté le dispositif d'AMP vigilance français.

Bulgarie : l'Agence de la biomédecine a reçu une délégation du ministère de la santé bulgare (Bultransplant) le 21 juillet 2010 et lui a notamment présenté le dispositif d'AMP vigilance français. Une visite d'un centre clinico-biologique a été organisée dans ce cadre.

V. Perspectives pour l'année 2011

Pour l'année 2011, les perspectives sont les suivantes :

- améliorer l'exhaustivité, et continuer à développer une culture du signalement de la part des professionnels en charge de l'AMP ; un des éléments clé est le retour d'information ;
- s'appuyer en permanence sur un réseau de correspondants locaux d'AMP vigilance, impliqués, joignables, réactifs, formés aux questions de sécurité sanitaire et de gestion des risques ;
- favoriser en priorité la déclaration dans des délais appropriés des effets indésirables graves et des incidents graves ;

- promouvoir l'utilisation de l'application AMP Vigie par les correspondants locaux d'AMP vigilance ;
- développer des outils de gestion des risques : criticité, et faire évoluer la typologie, l'imputabilité ;
- mener des actions spécifiques sur des événements qualifiés de "never events"ⁱ ;
- évaluer les actions menées ;
- développer un retour d'informations approprié en direction des professionnels de santé et d'autres publics concernés par cette vigilance : lettre périodique selon un format et des modalités à définir, fiches de retour d'expérience ;
- finaliser les recommandations de prévention et de prise en charge des thromboses et les outils d'EPP des syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères ;
- participer à la rédaction de 2 articles consacrés à l'AMP vigilance au sein de numéros thématiques sur l'AMP pour les revues du Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH : revue de l'Institut de veille sanitaire) et de "Actualité et dossier en santé publique" (AdSP : revue trimestrielle du Haut Conseil de la santé publique) qui doivent être publiés en juin 2011.

VI. Discussion

L'AMP vigilance est une nouvelle vigilance sanitaire réglementée. Il s'agit d'une vigilance centrée sur une activité qui comporte de ce fait une dimension transversale forte. Comme les autres vigilances, l'objectif général de ce dispositif est de recueillir et d'analyser les effets indésirables et les incidents afin d'améliorer les pratiques et d'optimiser la sécurité des soins.

L'AMP vigilance est un dispositif national visant à recueillir, analyser et rapporter les incidents relatifs aux gamètes, aux tissus germinaux et aux embryons utilisés à des fins d'AMP ou à des fins de préservation de la fertilité ainsi que des effets indésirables observés chez les donneurs de gamètes ou chez les personnes qui ont recours à l'AMP.

Cette vigilance participe à une meilleure connaissance des incidents et des effets indésirables qui peuvent survenir lors du processus d'AMP. Son périmètre porte à la fois sur les éléments du corps humain concernés (gamètes, embryons tissus germinaux) ainsi que sur les pratiques liées à l'utilisation de ces éléments dans le cadre de l'AMP.

Le dispositif a pour objectif global d'améliorer la sécurité des patients et des couples ayant recours à l'AMP. Il permet aux professionnels de santé des structures et organisations concernées de progresser dans leurs domaines et dans l'exercice de leurs missions à partir du partage d'expériences, de l'apprentissage et de l'analyse des erreurs ou des non conformités.

ⁱ Selon la NPSA (national patient safety agency) du Royaume-Uni, les "never events" sont des accidents graves, largement évitables qui ne devraient pas se produire chez les patients si les mesures disponibles préventives étaient appliquées.

Le dispositif doit ainsi permettre et promouvoir un échange d'informations régulier entre tous ses acteurs. Cet échange ne peut être établi que sur la base d'une confiance réciproque entre les acteurs (professionnels et institutionnels), le respect d'une stricte confidentialité et l'absence de sanction secondaire à la déclaration respectant en cela les critères définis par l'Organisation mondiale de la santé (OMS)^j.

- Sur la base de la déclaration individuelle d'incidents ou d'effets indésirables, le dispositif doit permettre localement aux équipes d'analyser les causes et de mettre en place les mesures correctives appropriées afin que l'incident ou l'effet indésirable ne se reproduise pas ou bien que ses conséquences soient le moins dommageables possibles pour les patients ou les couples pris en charge.
- Au niveau national, le dispositif doit permettre, au travers de l'analyse de données compilées ou agrégées, d'identifier et de prioriser des actions d'amélioration dont pourront bénéficier l'ensemble des patients et des couples pris en charge pour AMP. Il doit aussi permettre d'identifier ou d'améliorer les connaissances de nouveaux risques (risques médicaux patients mais aussi risques technologiques) et de mettre en place des actions pour éviter ou limiter les conséquences.
- Dans certaines situations particulières pouvant nécessiter une intervention tardive *a posteriori* (notamment chez les donneurs de gamètes ou sur les gamètes stockés parfois pendant de longues périodes), le dispositif intégrera dans son champ, certains effets indésirables de survenue tardive mais potentiellement imputables à la qualité des produits utilisés.
- À travers une approche "sentinelle" basée sur une seule déclaration ou collective à partir de plusieurs déclarations, le dispositif doit être suffisamment performant et réactif pour être capable de générer des alertes permettant de prévenir ou contrôler des risques survenant au cours du processus de prise en charge. L'alerte sera déclenchée quand une menace potentielle en termes de santé publique sera détectée, notamment quand d'autres patients ou d'autres centres sur le territoire national sont potentiellement impliqués ou impactés mais aussi quand d'autres pays, notamment ceux de l'Union européenne, peuvent être concernés.
- S'agissant d'une vigilance "transversale", le dispositif de vigilance en AMP doit également s'articuler avec les autres systèmes nationaux de vigilance ou de déclaration obligatoire de pathologies : pharmacovigilance, matériovigilance, biovigilance pilotés par l'Afssaps mais aussi infections nosocomiales ou maladies à déclaration obligatoire pilotés par l'InVS, gestion des événements porteurs de risques par la Haute autorité de santé (HAS).
- Le dispositif de vigilance doit s'articuler mais être distinct du système de management de la qualité qui vise à recueillir et à analyser l'information, et à améliorer et évaluer les processus et les pratiques de façon continue.

^j WHO draft guidelines for adverse event reporting and learning systems, WHO Geneva, Switzerland, 2005.

Installation – montée en charge

Après une phase test (février 2007 à septembre 2007), de mise en place et d'ajustement, le dispositif d'AMP vigilance est maintenant pleinement opérationnel.

Le nombre annuel de déclarations est en augmentation régulière depuis 2007, début de la phase test et fin 2010. Cette augmentation s'explique par la montée en puissance du dispositif mais aussi par l'adhésion des professionnels. Ils apprécient en effet les retours d'information que l'Agence leur transmet sur les déclarations, les événements indésirables et les mesures correctives.

Fin 2010, l'Agence a connaissance des coordonnées de 92 % des CLA des centres. Depuis la mise en place du dispositif, plus de 3/4 des centres d'AMP et 5 % des laboratoires d'IA ont effectué au moins 1 déclaration.

Amélioration de l'exhaustivité des déclarations

Cette vigilance concerne une activité spécifique et un nombre restreint de professionnels spécialisés de l'AMP, médecins et biologistes de la reproduction, impliqués dans l'amélioration des pratiques.

On observe que les centres d'AMP de 3 régions n'ont rien déclaré en 2010 et parmi les professionnels de l'AMP, davantage de centres d'AMP clinico-biologiques déclarent par rapport aux laboratoires d'IA. Cela justifie de développer des actions afin de comprendre les raisons de la faible participation des laboratoires d'IA. Comme évoqué précédemment, la pratique des seules inséminations est susceptible de générer très peu d'incidents et d'effets indésirables.

Par ailleurs, comme dans tout système de vigilance, il existe une probable sous notification des effets indésirables et des incidents. Une réflexion va être notamment menée avec les membres de la commission nationale d'AMP vigilance sur les actions à mettre en place, en particulier pour lutter contre la sous-notification et améliorer l'exhaustivité des déclarations. Quand on rapporte les données recueillies aux données d'activité, on observe de grandes disparités au niveau des régions avec des taux de notification autour de 1 pour 1 000 tentatives au niveau national et de 1,7 pour 1 000 tentatives en moyenne pour les centres qui déclarent. Cette sous notification est probablement variable en fonction de la gravité et de la typologie des incidents et des effets indésirables, comme en témoigne la forte proportion de cas graves et de syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères parmi les déclarations. S'agissant de la sous-notification, si on admet que les syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères avec hospitalisation compliquent en moyenne 1,9 % des stimulations ovariennes, on devrait recueillir environ 1 000 déclarations par an, à comparer aux 152 syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères rapportés en 2010 [Humaidan P et al. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician Fertil Steril 2010; 94 (2) : 389-400].

De plus, le profil des effets indésirables qui surviennent chez les patientes et les couples peuvent concerner d'autres spécialités médicales, notamment des urgentistes, réanimateurs, cardiologues, neurologues,

L'Agence a dans un premier temps déployé de nombreux outils et essentiellement concentré ses actions de communication, de formation, et d'information vers les professionnels de l'AMP. Parmi les outils déployés, outre les documents d'information et d'aide à la mise en place, figure l'application AMP Vigie qui permet aux CLAs de déclarer en ligne et leur facilite cette tâche. Des efforts en termes d'information et de communication vers les autres professionnels susceptibles d'être concernés sont à développer dans un second temps.

Un des leviers à prendre en compte pour améliorer la notification est l'implication croissante des patients et des couples concernés en termes de gestion des risques. En particulier, une information des patients et des couples sur le dispositif d'AMP vigilance est présente dans le guide de l'assistance médicale à la procréation qui est remis aux personnes qui ont recours à ces techniques.

Appropriation des outils par les professionnels

Confrontée lors de sa mise en place à l'expression de réticences de la part des professionnels de l'AMP, aujourd'hui la confiance des professionnels est globalement présente. En témoigne leur participation active lors de la réunion nationale des CLA en octobre 2010 avec la présentation de faits marquants par les professionnels. La confiance doit cependant être renforcée et pérennisée, notamment auprès de l'ensemble des acteurs impliqués dans l'activité des centres, lorsqu'ils ne sont pas désignés comme CLA. De nombreux outils, guides d'aide à la mise en place du dispositif, manuel d'utilisation de l'application, brochures d'information ont été développés par l'Agence de la biomédecine pour faciliter l'appropriation.

L'application AMP Vigie facilite la déclaration par les professionnels. Depuis sa mise en service, on observe une utilisation de plus en plus régulière de la part des centres. Des évolutions de l'application AMP Vigie pourraient être envisagées pour permettre l'accès des ARS à des données agrégées pour leur région. De plus, dans le cadre du CASA, une réflexion est en cours pour développer un protocole d'échanges de données entre les ARS et les agences sanitaires en matière de vigilances.

Il est prévu de revoir les outils de typologie et d'imputabilité des incidents et des effets indésirables et de développer des outils de criticité facilitant la gestion des déclarations en termes de gestion des risques.

Rétro-information des équipes

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

La rétro-information des professionnels est un objectif permanent de l'Agence qui est décliné grâce à différents moyens (diffusion de lettre aux professionnels, bulletin de l'Agence (Biomedecine mag), production de documents, brochures d'information, rapports annuels, réunions, participation à des congrès, rédaction d'articles) à l'échelon national, régional ou local, en ciblant différents publics (CLAs, personnes responsables, réseaux professionnels, sociétés savantes, ARS, etc.).

Une forte proportion de cas graves et en lien avec la stimulation ovarienne

Parmi les déclarations, on observe une forte proportion de cas graves et de cas pour lesquels une autre vigilance sanitaire est aussi concernée. Ce constat probablement lié au type de vigilance transversal renforce la nécessité de poursuivre la mise en place d'une coordination efficace avec les autres systèmes de vigilance sanitaire afin d'améliorer la gestion des cas et de faciliter la tâche des déclarants.

En 2010, comme pour les années précédentes ce sont les effets indésirables liés à la stimulation ovarienne dont les hyperstimulations ovariennes sévères à l'origine d'une hospitalisation de plus de 24 heures, qui ont généré le plus de déclarations.

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

Coordination avec les autres systèmes de vigilances sanitaires

Il s'agit d'une vigilance transversale avec des incidents ou des effets indésirables impliquant éventuellement d'autres systèmes de vigilance et de surveillance sanitaires, nécessitant une bonne articulation avec les autres systèmes. Au niveau des acteurs, cette dimension transversale se traduit par la nécessité de déclarer les événements dans plusieurs systèmes de vigilance ou de surveillance sanitaires.

Parmi les enjeux au niveau local, figure donc la bonne articulation avec l'ensemble des acteurs impliqués dans la gestion des vigilances sanitaires : les autres correspondants locaux de vigilance, le gestionnaire de risques, la coordination des vigilances, ainsi que le coordonateur de la gestion des risques associés aux soins^k.

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

Au niveau national, la coordination est aussi une préoccupation permanente, facilitée par les échanges et les contacts réguliers avec les autres systèmes de vigilances sanitaires.

VII. Conclusion

Après plus de 3 années de fonctionnement, ce bilan permet déjà de confirmer les bénéfices attendus de tout système de vigilance, dont en premier lieu, « l'apprentissage par l'erreur ». Après une phase de sensibilisation et d'adhésion des professionnels à ce système de déclaration obligatoire, il appartient à l'Agence de la biomédecine et aux professionnels de poursuivre leurs efforts qui, fondés sur le respect et la confiance mutuels, concourent à une meilleure qualité de la prise en charge et de la sécurité des patients qui ont recours à l'AMP. Un an après la date de fin de la mise en place du dispositif prévue dans le décret, le bilan est globalement positif. Grâce aux déclarations des professionnels, il a déjà été possible d'engager ou d'initier des actions concrètes qui ont participé de différentes façons, à améliorer la sécurité des patientes et des couples qui ont recours à ces techniques.

Ce rapport annuel d'AMP vigilance met en évidence la montée en charge du dispositif et souligne les enjeux à venir, en s'appuyant sur les leviers opérationnels susceptibles de faciliter l'appropriation par les professionnels, en particulier la déclaration en ligne et les retours d'information vers les professionnels de santé.

GLOSSAIRE

AMP vigilance : le dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation a pour objet la surveillance des incidents relatifs aux gamètes, aux tissus germinaux et aux embryons utilisés à des fins d'assistance médicale à la procréation ou à des fins de préservation de la fertilité, ainsi que des effets indésirables observés chez les donneurs de gamètes ou chez les personnes qui ont recours à l'assistance médicale à la procréation.

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

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

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

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

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

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

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

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

ANNEXES

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

Annexe II

Composition de la commission nationale d'AMP vigilance : liste des membres

Composition du groupe de travail AMP vigilance : liste des membres

Annexe III - Programme de la réunion AMP vigilance et biovigilance à l'ARS Alsace

**Annexe IV - Compte-rendu des réunions de la commission nationale d'AMP vigilance
et du groupe de travail AMP vigilance**

**Annexe V - Compte-rendu de la réunion nationale des correspondants locaux d'AMP
vigilance**

Annexe VI - Présentation à des congrès scientifiques

Annexe I

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

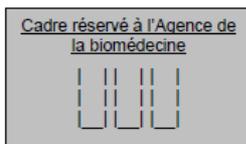
2.3 DESCRIPTION DETAILLEE

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

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

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

.....



Typologie 1¹ : |_|_|_| Typologie 2 : |_|_|_| Typologie 3 : |_|_|_|

2.4 CONSEQUENCES

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

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

⇒ Conséquences si événement chez le patient :

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

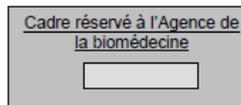
⇒ Conséquences si événement ne concerne ni le patient, ni les embryons, gamètes ou tissus germinaux :

Décrire :

2.5 GRAVITE (estimation initiale)²

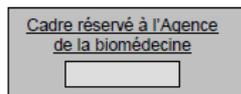
NON GRAVE GRAVE

G1 G2 G3 G4 G5



2.6 IMPUTABILITE (estimation initiale)³

exclue / improbable possible probable certaine non évaluable



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

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

Documents complémentaires joints (anonymisés)

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

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

Signature du signalant

Signature du correspondant local d'AMP vigilance

Cadre réservé à l'Agence de la biomédecine
 N° de signalement :
 _____ - 2011 _____
 Date de déclaration [] [] / [] [] / [] [] [] []

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

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

Numéro du centre : Numéro de signalement :

Confirmation de l'événement indésirable : Oui Non

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

Changement dans la typologie du signalement : Oui Non
 ➤ Si oui, nouvelle typologie : [] [] [] [] [] [] [] [] [] []

Changement dans la gravité de l'événement : Oui Non
 ➤ Si oui, nouvelle gravité : G1 G2 G3 G4 G5

Changement dans l'imputabilité de l'événement : Oui Non
 ➤ Si oui, nouvelle imputabilité: exclu / improbable possible probable certain non évaluable

Cadre réservé à l'Agence de la biomédecine

Typologie

Gravité

Imputabilité

RESULTATS DE L'INVESTIGATION ET CONCLUSION FINALE :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

CAUSE DE L'EVENEMENT :

.....

.....

.....

.....

Evénement maîtrisé : Oui Non

Evolution clinique (le cas échéant) :

Résolution sans séquelles patient(s)

Résolution avec séquelles patient(s) : séquelles mineures, précisez
 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"/> Hémo-vigilance <input type="checkbox"/> Autre(s)</p> <p>Décrire les mesures préventives et/ou correctives: </p>
<p>Autres : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas</p>	<p>Décrire les mesures préventives et/ou correctives: </p>

Besoin d'expertise extérieure : Oui Non

Préciser :

Signature du signalant

Signature du correspondant local d'AMP vigilance

Annexe 1 – Typologie des événements indésirables

		Intitulé de la classe
A/ Evénements 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/ Evénements 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-nucléi, 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/ Evénements relatifs à la structure		
1 - Locaux, équipements, procédures	a) Perte de confidentialité ou de sécurité (perte de registre, vol, perte d'anonymat d'un don)	C1a
	b) Indisponibilité d'équipement au cours d'un acte clinique/biologique d'AMP avec perte de chance	C1b
	c) Contamination environnementale (physique, chimique ou microbiologique) du centre, constatée ou suspectée	C1c
	d) Utilisation inappropriée d'un produit (ex : biocide)	C1d
	e) Brèche dans les règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques (arrêté du 11 avril 2008) avec impact.	C1e
D/ Autres		D

Annexe 2 - Echelle de gravité

2.1 Echelle de gravité

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

2.2 Aide à l'estimation de la gravité

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

Annexe 3 – Echelle d'imputabilité

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

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

Dr Martine BEN-SADOUN

Dr Hélène GRANDJEAN (présidente de la commission nationale)

Dr Yann GRECOURT

Dr Pascale HOFFMANN-CUCUZ

Pr Clément JIMENEZ

Dr Lionel LARUE

Dr Joëlle LE MOAL

Dr Marianne LERUEZ-VILLE

Dr Florence LESOURD

Dr Jacqueline MANDELBAUM

Pr Sophie MATHERON

Madame Paulette MORIN

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

Pr Dominique ROYERE

Membres de droit

Dr Pascale MAISONNEUVE, représentant l' Afssaps

Dr Suzanne SCHEIDEGGER, représentant la direction générale de la santé

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

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

Annexe II - Composition du groupe de travail AMP vigilance : liste des membres

Liste des membres au 1^{er} janvier 2010 et au 31 décembre 2010

Experts externes au 1^{er} janvier 2010

Dr Alain Bourguignat, MCU CHU Strasbourg
Dr Jacques De Mouzon, médecin épidémiologiste Inserm unité U 569
Dr Aviva Devaux, médecin biologiste, CHU Amiens et AP-HP
Dr Claude Giorgetti, médecin biologiste, Marseille
Pr Pierre Jouannet, PU-PH Cochin (AP-HP)
Dr Lionel Larue, médecin gynécologue, groupe hospitalier Diaconesses-Croix Saint-Simon, Paris
Dr Jacqueline Mandelbaum, MCU-PH, hôpital Tenon (AP-HP)
Dr Bernard Nicollet, médecin gynécologue, clinique du Val d'Ouest, Ecully
Dr Aline Papaxanthos, médecin biologiste, CHU Bordeaux
Pr Christophe Roux, PU-PH, Besançon
Pr Dominique Royère, PU-PH, CHU de Tours
Dr Jean-Paul Taar, médecin biologiste, clinique de la Dhuys, Bagnolet

Membres de l'Agence de la biomédecine

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

Experts externes au 31 décembre 2010

Dr Alain Bourguignat, MCU CHU Strasbourg

Dr Jacques De Mouzon, médecin épidémiologiste Inserm unité U 569

Dr Béatrice Delépine-Panisset, médecin biologiste, CHRu Reims

Dr Aviva Devaux, médecin biologiste, CHU Amiens et AP-HP

Dr Claude Giorgetti, médecin biologiste, Marseille

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

Cynthia Lebon, technicien, CHU Cochin-Saint-Vincent-de-Paul, AP-HP, Paris

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

Dr Aline Papaxanthos, médecin biologiste, CHU Bordeaux

Pr Christophe Roux, PU-PH, Besançon

Dr Jean-Clément Sage, médecin gynécologue,

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

Membres de l'Agence de la biomédecine

Dominique Dautricourt, direction de la communication

Dr Hervé Creusvaux, direction médicale et scientifique

Sabrina Di Costanzo, direction médicale et scientifique

Sandrine Fauduet, direction de la communication

Gaëlle Lemardeley, direction médicale et scientifique

Dr Françoise Merlet, direction médicale et scientifique

Dr Ann Pariente-Khayat, direction médicale et scientifique

David Vitte, direction des systèmes d'information

Thomas Van Den Heuvel, direction juridique

Annexe III

Programme de la réunion AMP vigilance et biovigilance à l'ARS Alsace

REUNION AMPVIGILANCE ET BIOVIGILANCE

Lundi 29 novembre-2010 de 14h00 à 17h30

Salle polyvalente – Cité administrative – 14, rue du Maréchal Juin Strasbourg –
entrée 1

ORDRE DU JOUR

14h00 – 14h10 Introduction Monsieur L. HABERT
Directeur Général de l'ARS Alsace

PREMIERE PARTIE : AMPvigilance

14h10 – 14h40 Madame le Docteur A. PARIENTE-
KHAYAT

Agence de Biomédecine - Paris

14h40 – 14h55 Discussion

14h55 – 15h05 Madame le Docteur M.L. GUENADAL
LABM du Vignoble - Kaysersberg

15h05 – 15h15 Monsieur le Docteur O. PIRELLO
Centre d'AMP - CMCO – SIHCUS - Schiltigheim

15h15 – 15h25 Madame le Docteur O. MONTALVO
Monsieur le Docteur T. MORITZ
ARS Alsace

15h25 – 15h35 Table ronde

Annexe IV

Compte-rendu des réunions de la commission nationale d'AMP vigilance et du groupe de travail AMP vigilance

COMMISSION NATIONALE AMP VIGILANCE

Séance du lundi 7 juin 2010

Sous la présidence du docteur Hélène GRANDJEAN

Synthèse des débats

Étaient présents

Les membres de la commission nationale

Martine BEN-SADOUN
Hélène GRANDJEAN (présidente de la commission nationale)
Yann GRECOURT
Pascale HOFFMANN-CUCUZ
Clément JIMENEZ
Lionel LARUE
Marianne LERUEZ-VILLE
Florence LESOURD
Jacqueline MANDELBAUM
Sophie MATHERON
Paulette MORIN
Bernard NICOLLET (vice-président de la commission nationale)
Dominique ROYERE

Membres de droit

Pascale MAISONNEUVE, représentant l'Afssaps
Suzanne SCHEIDEGGER, représentant la direction générale de la santé
Emmanuelle PRADA-BORDENAVE, directrice générale de l'Agence de la biomédecine

Les personnels de l'Agence de la biomédecine

Direction médicale et scientifique

Hervé CREUSVAUX
Gaëlle LEMARDELEY
Françoise MERLET
Ann PARIENTE-KHAYAT
François THÉPOT

Direction juridique

Thomas VAN DEN HEUVEL

Direction de la communication

Dominique DAUTRICOURT

Étaient absents

Joëlle LE MOAL

Le représentant de la direction générale de l'offre de soins, membre de droit

Ordre du jour :

1. Installation de la commission
2. La Commission nationale d'AMP vigilance (présidente de la commission)
3. Règles de fonctionnement de la commission : règlement intérieur et déclaration d'intérêts
4. Présentation du dispositif d'AMP vigilance : circuits, organisation
5. Bilan annuel 2009 : présentation du bilan, discussion autour des faits et événements marquants, approbation du rapport annuel 2009
6. Programmes européens
7. Questions diverses

La séance s'est déroulée selon l'ordre du jour. En introduction, la directrice générale de l'Agence de la biomédecine a présenté les missions de l'Agence de la biomédecine et a rappelé que le Gouvernement attache une attention toute particulière à l'activité d'assistance médicale à la procréation (AMP).

Le champ de l'AMP vigilance a été rappelé. Ce système s'articule autour d'un acteur clé, le correspondant local d'AMP vigilance (CLA), qui est tenu de déclarer sans délai à l'Agence de la biomédecine tout incident ou effet indésirable.

L'Agence de la biomédecine constitue l'échelon national du dispositif AMP vigilance. Au-delà du recueil des informations relatives aux incidents et effets indésirables, le dispositif doit permettre, après la déclaration, l'évaluation, l'alerte et la mise en place de mesures correctives dans une démarche plus large d'amélioration de la qualité des soins dans le cadre français mais également européen. Compte-tenu du caractère transversal de cette nouvelle vigilance sanitaire, l'Agence de Biomédecine doit s'articuler au mieux avec les autres vigilances sanitaires nationales.

Ce dispositif s'appuie sur l'expertise d'un réseau de professionnels par le biais du groupe de travail AMP vigilance. Le règlement intérieur de la Commission nationale prévoit une coordination des travaux entre le groupe de travail et la commission d'AMP vigilance.

Un tour de table de présentation des membres a été fait. Le règlement intérieur de la commission a été présenté et approuvé à l'unanimité. Un point sur la déclaration d'intérêts et la gestion des conflits d'intérêts a été fait. Le dispositif d'AMP vigilance a été présenté en termes de contexte juridique, textes réglementaires, définitions, acteurs, circuits de signalement, organisation. La question de l'implication du niveau régional, en particulier des agences régionales de santé (ARS) a été soulevée par les membres de la commission nationale. En pratique, dans le cadre de la réflexion actuellement en cours par le comité d'animation des agences sanitaires (CASA) une convention d'échanges d'informations entre les échelons régionaux et national est en cours de préparation.

En termes de rétro-information aux différents acteurs concernés, les membres de la commission nationale d'AMP vigilance ont été invités à formuler des préconisations visant à favoriser la communication. Il a été retenu qu'il serait opportun d'ouvrir une réflexion sur la circulation de l'information.

Le bilan de l'année 2009 a été présenté en détails, en termes de nombre de signalements, type, typologie, gravité, imputabilité, mesures prises, faits marquants. Il a été discuté de demander aux centres d'AMP d'adresser à l'Agence de la biomédecine un bilan en fin d'année de tous leurs signalements afin de confirmer ou d'infirmer l'absence d'événements. Après discussion, cette proposition n'a pas été retenue.

S'agissant des actions menées en 2009 en lien avec la matériovigilance sur les aiguilles de ponction, il a été retenu que l'Agence de la biomédecine sollicite l'Afssaps afin que les mesures prises pour un fabricant d'aiguilles en raison des événements rapportés soient étendues à tous les fabricants d'aiguilles.

Concernant les événements qui proviennent de maladroites et n'entraînent aucune conséquence, il a été proposé de réaliser un guide des bonnes pratiques, après avoir cumulé dans le cadre d'une démarche qualité des informations standardisées avant la mise en place d'actions correctives. Le groupe de travail pourrait s'attacher à ce sujet.

Le rapport annuel 2009 a été approuvé à l'unanimité.

Un point a été fait sur les programmes européens en matière d'AMP vigilance.

En conclusion, la présidente de la commission nationale a suggéré que quelques thématiques de travail soient proposées par les membres selon des lignes concrètes qui se dégagent au niveau de la commission.

Direction médicale et scientifique

Membres du Groupe de travail externe
AMP-vigilance

Dossier suivi par

Dr Ann Pariente-Khayat

Pôle Sécurité Qualité

Tel. : 01 55 93 64 18

Fax : 01 55 93 69 36

ann.pariantekhayat@biomedecine.fr

Réf. APK/28-10

Saint-Denis, le

Groupe de travail AMP VIGILANCE

Réunion du 21 janvier 2010

Compte-rendu

Présents :

Jacqueline CONARD
Dr Hervé CREUSVAUX
Dr Jacques DE MOUZON
Dr Aviva DEVAUX
Sabrina DI COSTANZO
Dr Claude GIORGETTI
Gaëlle LEMARDELEY
Dr Jacqueline MANDELBAUM
Dr Bernard NICOLLET
Dr Aline PAPAXANTHOS
Dr Ann PARIENTE-KHAYAT
Pr Christophe ROUX
Pr Dominique ROYERE
Dr Taraneh SHOJAEI
Dr Jean-Paul TAAR
David VITTE

Excusés :

Dr Alain BOURGUIGNAT
Dominique DAUTRICOURT
Sandrine FAUDUET
Pr Pierre JOUANNET
Dr Lionel LARUE
Dr Françoise MERLET
Pr François THEPOT
M. Thomas VAN DEN HEUVEL

Rédaction : Ann Pariente-Khayat
Validation : membres présents à la réunion
Diffusion : membres présents et excusés
PJ : diaporama

En introduction, pour cette 1^{ère} réunion de l'année 2010, les membres du groupe de travail AMP vigilance accueillent Madame Jacqueline Conard, spécialiste de la thrombose et de l'hémostase à l'hôpital de l'Hôtel Dieu à Paris.

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

- 1- Travaux du chantier CASA vigilances
- 2- Commission nationale d'AMP vigilance
- 3- Application informatique
- 4- Complications thromboemboliques
- 5- Bilan annuel 2009 et perspectives pour 2010
- 6- Questions diverses

1) Travaux du chantier CASA vigilances (H. Creusvaux)

Un point sur le chantier CASA (comité d'animation du système d'agences) est présenté. La Direction générale de la santé a engagé une réflexion dans le cadre de la loi "hôpital patients santé territoire" du 21 juillet 2009 (HPST) et de la création des ARS (agences régionales de santé) pour préciser les relations entre le ministère de la santé, les agences sanitaires et les futures ARS.

L'Agence de la biomédecine participe à cette réflexion en tant qu'agence sanitaire pour les vigilances qui la concernent. Toutes les agences sanitaires participent à ce chantier piloté par l'Afssaps. Un des objectifs de ce chantier est d'élaborer des procédures d'échanges pour les vigilances sanitaires entre les agences sanitaires et entre les agences sanitaires et les ARS, en prenant en compte les spécificités des agences et de chaque vigilance.

En particulier, dans un premier temps, ce comité a élaboré un tableau de synthèse décrivant chaque vigilance sanitaire avec ses spécificités. Le CASA a demandé que chaque groupe de travail valide les éléments pour la vigilance qui le concernent. En 2010, il est prévu au sein du CASA de travailler à la simplification des circuits, des outils, à l'amélioration de la qualité des informations recueillies et à l'amélioration de la restitution des données aux professionnels de santé.

Il est rappelé que le principe général de l'OMS et de la directive européenne de ne pas pénaliser le signalant est un élément fort du système de vigilances sanitaires.

Dans l'optique du CASA, la coordination des systèmes locaux se fait déjà au niveau des établissements de santé.

Concernant la description des 2 échelons local et national pour l'AMP vigilance, et donc l'absence d'échelon régional prévu dans les textes réglementaires, Aline Papaxanthos fait remarquer que la DRASS Aquitaine l'a désignée correspondante régionale pour l'AMP vigilance en Aquitaine et qu'à ce titre elle est chargée d'établir un bilan annuel régional. Dans cet objectif, Aline Papaxanthos sollicitera l'Agence de la biomédecine afin d'obtenir les données déclarées.

Le groupe de travail a validé les éléments présentés dans le tableau concernant l'AMP vigilance.

2) Commission nationale d'AMP vigilance (A. Pariente-Khayat)

Un point est fait sur la phase de mise en place de la commission nationale d'AMP vigilance. Après avoir sollicité les différentes sociétés savantes et les conférences concernées, l'Agence de la biomédecine a reçu un grand nombre de propositions de candidatures pour siéger à cette commission. Des critères ont été établis par l'Agence de la biomédecine pour chaque compétence, en veillant à respecter un équilibre entre les différentes régions administratives, le secteur hospitalier public et privé, une parité hommes-femmes, la représentation dans les autres instances de l'Agence de la biomédecine, la participation au groupe de travail AMP vigilance.

Une 1^{ère} liste de propositions validée par la directrice générale de l'Agence a été transmise à la direction générale de la santé début janvier 2010. En fonction de la date de publication de l'arrêté ministériel, une réunion d'installation et/ou une réunion de travail de la commission pourront être convoquées avant l'été 2010 afin notamment d'adopter le rapport annuel d'AMP vigilance.

3) Application informatique (D. Vitte)

Le planning du développement de l'application est présenté. L'application informatique est réalisée, les tests sont actuellement en cours sur la version d'aptitude. Il y a quelques « bugs informatiques » sur cette version qui font l'objet de corrections par le prestataire. La mise en service, différée de 2 semaines pour les tests, est prévue le 8 février 2010.

Il a été proposé aux membres du groupe de travail de tester l'application, après cette réunion de travail en salle 1A 25 ou à l'occasion de leur participation à un autre groupe de travail à l'Agence de la biomédecine. Une autre plage pour tester l'application est proposée le mardi 2 février à partir de 11 heures pour les membres qui participent à la réunion du groupe de travail « évaluation ». Pour des raisons de sécurité informatique les tests pour les applications en développement ne peuvent pas être réalisés à distance, à l'extérieur de l'Agence.

Aviva Devaux propose que l'application soit en démonstration lors de la journée des correspondants locaux d'AMP vigilance qui est en cours d'organisation à la Cité des sciences à Paris en octobre prochain en lien avec le congrès annuel de la FFER (fédération française d'étude de la reproduction).

L'application pourra être téléchargée à partir de tous les navigateurs, notamment internet explorer (IE) Firefox, ... Une aide contextuelle est intégrée dans l'application. De plus, un guide d'aide au remplissage est en cours de finalisation et un numéro d'appel « hot line » sera mis en service quand l'application sera fonctionnelle. L'application informatique facilitera la réalisation du bilan annuel d'AMP vigilance.

Des exemples d'écrans informatiques qui seront accessibles aux utilisateurs après connexion *via* leur login et mot de passe ont été présentés. Il existe plusieurs profils utilisateurs avec des tableaux de bord et des listes de travail différents. Il existe un écran de recherche avancée des événements. Lors de la saisie des fiches, l'utilisateur pourra ajouter des documents sous forme de fichier attaché (documents Word, pdf, ...) ou après les avoir scannés si l'utilisateur a un scanner à sa disposition. Sinon, les documents complémentaires pourront être adressés à l'Agence de la biomédecine qui les scannera pour qu'ils figurent avec la fiche concernée dans l'application informatique.

A ce jour, les utilisateurs n'ont pas accès aux données saisies par les autres centres dans l'application. Le groupe de travail demande à avoir accès à l'ensemble des données de la base nationale. Selon Dominique Royère, un ajustement au niveau informatique devrait être fait pour avoir accès aux données synthétiques, ce serait une étape à franchir qui ne devrait pas être difficile sur le plan technique. David Vitte et Hervé Creusvaux rappellent que l'on est parti des fiches papier et d'une saisie des données dans une base Access qui contient à ce jour plus de 500 événements cumulés depuis la création de la base. Il s'agit de données sécurisées. Le retour doit se faire en priorité aux utilisateurs qui font l'effort de saisir les données. La saisie en ligne et le retour aux utilisateurs devraient avoir un impact pour l'adhésion des centres. L'Agence de la biomédecine envisagera des évolutions de l'application informatique en fonction des demandes.

Bernard Nicollet demande le nom retenu par l'Agence de la biomédecine pour cette application informatique. Hervé Creusvaux précise qu'après avoir sollicité plusieurs avis, il s'est avéré difficile de trouver un nom consensuel. Toutefois, il est retenu que le nom de l'application doit être simple, explicite et sans acronyme. Les noms « AMP vigie » ou « AMP vigil » sont proposés.

Une lettre a été préparée pour informer les centres d'AMP et les directeurs d'établissement de la mise en service prochaine de l'application.

4) Complications thromboemboliques (A. Pariente-Khayat, J. Conard)

Des cas de complications thromboemboliques ont été rapportés dans le dispositif d'AMP vigilance. Il s'agit d'événements très rares mais leur gravité et leur possible évitabilité dans certaines situations cliniques justifient que l'on s'y intéresse.

Jacqueline Conard a situé les différentes questions au regard des publications existantes dans ce domaine.

Les données disponibles sont de faible niveau de preuves. Il existe des recommandations nord-américaines de l'ACCP (American College of Chest Physicians) publiées en juin 2008 concernant la grossesse. Ces recommandations ne comprennent pas d'information sur les aspects de fécondation *in vitro* (FIV) et d'assistance médicale à la procréation. L'Afssaps a publié en novembre 2009 des recommandations de bonne pratique et un argumentaire sur la prévention et le traitement de la maladie thromboembolique en médecine.

Au niveau international, un groupe de travail sur les thromboses des femmes « Women's health » a été mis en place par l'ISTH (International Society of Thrombosis and Haemostasis). Il y avait un projet de constitution d'un registre des accidents de thromboses veineuses et artérielles au cours des FIV mais ce projet a été arrêté.

Les questions qui se posent concernent les facteurs de risques de thromboses veineuses ou artérielles, la détection des femmes à risques, la répartition des risques liés aux patientes, liés à l'hyperstimulation ovarienne ou à d'autres facteurs, les indications et les modalités du traitement anticoagulant à visée préventive et curative. Quelle doit-être la conduite à tenir chez des femmes qui ont déjà eu une thrombose veineuse, une embolie pulmonaire ? L'hyperstimulation ovarienne sévère est un facteur de risque de thrombose qui justifie la mise sous traitement anticoagulant, mais la durée optimale du traitement anticoagulant est à préciser.

Jacqueline Conard mentionne qu'il serait opportun de faire un point des connaissances, des facteurs de risques liés aux procédures et liés aux femmes. Il n'y a pas de recommandations de haut niveau d'évidence mais des accords professionnels seraient utiles. La situation du don d'ovocytes doit aussi faire l'objet de recommandations en termes de surveillance.

Pour chaque cas rapporté d'accidents thromboemboliques, une liste de questions complémentaires va être élaborée afin de standardiser le recueil et l'exploitation des données. Le recueil des données dans le dossier clinique pourrait être standardisé avec une fiche simple. Les données d'interrogatoire à recueillir concernent les antécédents familiaux documentés de thrombose veineuse du sujet jeune (avant 50 ans) chez des apparentés du 1^{er} degré. En cas de déficit en antithrombine, s'il s'agit d'un déficit quantitatif, le plus fréquent, le risque de thromboses est très élevé justifiant de poser la question de ne pas autoriser le recours à une FIV.

La référence suivante est conseillée par Jacqueline Conard : Bellver J., Antonio Pellicer "Ovarian stimulation for ovulation induction and in vitro fertilization in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome". *Fertility and Sterility* 2009 ; 92 (6) : 1803-1810.

5) Bilan annuel 2009 et perspectives 2010 (G. Lemardeley, A. Pariente-Khayat)

Le bilan des déclarations reçues à l'Agence de la biomédecine, et des cas marquants de l'année 2009 est présenté.

En 2009, l'Agence de la biomédecine a reçu un total de 213 déclarations d'AMP vigilance. Comparé au bilan des 206 déclarations pris en compte pour l'année 2008, l'augmentation est faible. Toutefois il faut prendre en compte que le mode de comptabilisation a été modifié afin de faciliter la réalisation du bilan annuel. Il peut s'écouler plusieurs mois voire années entre la survenue d'un événement indésirable et la déclaration à l'Agence de la biomédecine. A partir de 2009 la date de déclaration à l'Agence de la biomédecine est prise en compte alors qu'en 2008, les déclarations ont été enregistrées en fonction de la date de survenue de l'événement quelque soit la date de déclaration à l'Agence de la biomédecine. De ce fait, le nombre de déclarations pour l'année 2008 a été surévalué.

Afin de promouvoir la déclaration, il est envisagé de diffuser une information ciblée aux centres d'AMP qui ne déclarent pas. De plus, l'application informatique, le guide d'aide à la mise en place du dispositif et le guide de remplissage devraient aussi contribuer à favoriser la déclaration et le retour d'informations vers les centres d'AMP, de façon intégrée dans une démarche globale de qualité.

Les faits marquants pour l'année 2009 comprennent les syndromes d'hyperstimulation ovarienne, les complications thromboemboliques et 2 erreurs d'attribution de gamètes. Les erreurs d'attribution de gamètes ont fait l'objet d'une lettre d'information de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine diffusée le 14 janvier 2010 à tous les correspondants locaux d'AMP vigilance et aux personnes responsables des centres d'AMP.

Sur la base de 2 exemples de situations présentées par Jacqueline Mandelbaum (usurpation d'identité à Tenon) et Christophe Roux (doute sur une éventuelle erreur d'attribution de gamètes), la question de savoir ce qu'il faut déclarer est débattue. Il est retenu qu'il n'y a pas lieu de remettre en question la typologie actuelle et que le signalant doit garder en mémoire l'intérêt de déclarer pour améliorer la connaissance des autres centres d'AMP, dans une démarche d'évitabilité.

La réactivité entre l'AMP vigilance et les centres d'AMP a fait l'objet de discussions au sein du groupe de travail. Selon les membres du groupe de travail, le retour d'informations avec réactivité vers les centres d'AMP doit être privilégié mais le pôle sécurité-qualité fait remarquer que l'Agence de la biomédecine ne peut pas diffuser des informations en cours d'expertise et de validation. En particulier, la question est évoquée au sujet de signalements pouvant impliquer un défaut sur des appareils de congélation et des huiles minérales. Ces signalements impliquent d'autres intervenants notamment le fabricant et l'unité de matériovigilance de l'Afssaps. S'agissant de dispositifs médicaux, les relations avec le fabricant sont prises par l'Afssaps. Dans la mesure du possible, l'Agence de la biomédecine s'efforcera d'attirer l'attention des membres du groupe de travail AMP vigilance.

Les perspectives de travail pour l'année 2010 sont les suivantes :

- la réalisation d'une étude visant à définir des outils d'évaluation des pratiques professionnelles dans le champ des syndromes d'hyperstimulation ovarienne. Un appel d'offres a été lancé par l'Agence de la biomédecine pour réaliser cette étude
- la mise en production de l'application informatique pour l'AMP vigilance
- la mise en place de la commission nationale d'AMP vigilance
- le projet de recommandations de prévention et de prise en charge des complications thromboemboliques dans le champ de l'AMP
- la réunion des correspondants locaux d'AMP vigilance au niveau national

Prochaine réunion du groupe de travail

Mercredi 19 mai 2010

14 heures à 17 heures

Salle 2 A 25

Direction médicale et scientifique

Dossier suivi par

Dr Ann Pariente-Khayat

Pôle Sécurité Qualité

Tel. : 01 55 93 64 18

Fax : 01 55 93 69 36

ann.parietekhayat@biomedecine.fr

Réf. APK/Sg/109-10

Membres du Groupe de travail externe
AMP-vigilance

Saint-Denis, le 14 juin 2010

Groupe de travail AMP VIGILANCE

Réunion du 19 mai 2010

Compte-rendu

Présents :

Dr Hervé CREUSVAUX
Anne De LAUBIER
Dr Aviva DEVAUX
Dr Claude GIORGETTI
Dr Lionel LARUE
Gaëlle LEMARDELEY
Dr Jacqueline MANDELBAUM
Dr Aline PAPAXANTHOS
Dr Ann PARIENTE-KHAYAT
Emmanuelle PRADA-BORDENAVE
Pr Christophe ROUX
Pr Dominique ROYERE
Dr Jean Clément SAGE
Dr Jean-Paul TAAR
Pr François THEPOT
M. Thomas VAN DEN HEUVEL

Excusés :

Dr Alain BOURGUIGNAT
Dominique DAUTRICOURT
Dr Jacques DE MOUZON
Sabrina DI COSTANZO
Sandrine FAUDUET
Dr Françoise MERLET
Dr Taraneh SHOJAEI
David VITTE

Rédaction : Ann Pariente-Khayat
Validation : membres présents à la réunion
Diffusion : membres présents et excusés
PJ : diaporama

En introduction de cette 2^{ème} réunion de l'année 2010, les membres du groupe de travail AMP vigilance accueillent le Dr Jean-Clément Sage, gynécologue-obstétricien, spécialiste de l'AMP qui exerce à la clinique Belledone dans l'Isère. Le Dr JC Sage a été proposé par le syndicat des centres privés de FIV pour faire partie du groupe de travail AMP vigilance en remplacement du Dr Bernard Nicollet qui a été nommé vice-président de la commission nationale d'AMP vigilance par arrêté ministériel du 9 février 2010.

Par ailleurs, pour cette réunion est également présente Anne de Laubier, pharmacien recrutée en mai 2010 sur un poste à mi-temps à l'Agence de la biomédecine pour coordonner la gestion de la partie AMP vigilance dans le cadre du projet européen Soho. Pour ce projet européen financé par la commission européenne pour une durée de 3 ans, l'Agence de la biomédecine est responsable d'un groupe de travail dédié à l'AMP vigilance (Work package 5 : WP5). A ce titre, l'Agence de la biomédecine doit produire des livrables (documents, rapports de synthèse) et organiser des réunions de travail avec des experts internationaux. La 1^{ère} réunion est prévue les 17 et 18 juin 2010 à Paris.

De plus, Madame Emmanuelle Prada-Bordenave, directrice générale de l'Agence de la biomédecine a participé à la première partie de cette réunion.

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

1. Application AMP Vigie
2. Commission nationale d'AMP vigilance et groupe de travail AMP vigilance
3. Revue des événements indésirables
4. Groupes de travail
5. Questions diverses

1) **Application AMP Vigie**

L'application AMP Vigie a été mise en service le 23 mars 2010. À ce jour, depuis la mise en service, 8 centres d'AMP ont utilisé l'application pour déclarer un total de 16 événements indésirables. Les retours des professionnels sont globalement positifs. Dans le cadre de la maintenance de l'application il est prévu de corriger quelques anomalies. Des copies d'écran de l'application ont été présentées en réunion : le tableau de bord du correspondant local d'AMP vigilance (CLA), celui de la personne responsable (PR) qui a accès aux signalements de son centre uniquement en consultation, le tableau de bord « experts », l'écran « expertise générale », l'écran de recherche des événements. Quelques membres du groupe signalent avoir égaré leur mot de passe ou avoir mal interprété le message « ne pas répondre au mël » quand ils ont reçu les 1^{ers} dossiers pour expertise.

À cette occasion, Madame Prada-Bordenave rappelle quelques règles visant à garantir la sécurité des systèmes d'information, en particulier de ne pas inscrire le mot de passe sur l'écran de l'ordinateur.

2) Commission nationale et groupe de travail AMP vigilance

Du fait de la mise en place de la commission nationale d'AMP vigilance par arrêté ministériel du 9 février 2010, la composition du groupe de travail AMP vigilance a été modifiée. En effet, le Dr B. Nicollet nommé vice-président de la commission nationale d'AMP vigilance a demandé à ne plus faire partie du groupe de travail AMP vigilance. En remplacement, le Dr JC Sage a été proposé par le syndicat des centres privés de FIV.

Par ailleurs, l'Agence de la biomédecine a proposé aux membres du groupe de travail d'inclure de nouveaux membres à ce groupe de travail.

Il s'agit du Dr Béatrice Delépine-Panisset (CHU Reims) qui a par ailleurs des compétences dans le champ de la qualité, de 1 ou 2 techniciens en AMP, d'une psychologue d'un centre d'AMP (Dominique Regnault, Reims). Ces personnes avaient été proposées par les sociétés savantes pour faire partie de la commission nationale d'AMP vigilance.

Les membres du groupe de travail sont dans l'ensemble favorables à cette proposition et suggèrent d'inclure des compétences complémentaires de qualitatif et d'expertise juridique.

L'Agence de la biomédecine rappelle que le groupe de travail comprend un représentant de la direction juridique de l'Agence de la biomédecine qui peut être sollicité et apporter son expertise en tant que de besoin.

Modalités de travail et d'expertise des signalements par le groupe de travail

La question de la gestion des 1^{ers} signaux d'alerte avant même leur confirmation est posée.

Les 2 situations concrètes suivantes ont été présentées en exemple :

- 1) Dans un centre d'AMP donné il arrive avec une certaine périodicité d'observer une baisse des taux de maturation ovocytaire ou des taux de fécondation ; la question du rôle des médicaments inducteurs de l'ovulation est posée
- 2) dans un centre, une diminution du taux de grossesse a été observée dans un centre après utilisation du milieu de culture Irvine (même population d'âge, rang de la tentative). La question du rôle du milieu de culture a été posée par le centre d'AMP.

En pratique, dans quelle mesure l'Agence de la biomédecine peut-elle contribuer à investiguer ces questions et ces hypothèses ?

Pour progresser dans l'expertise l'Agence peut-elle solliciter les centres d'AMP ou doit-elle le faire par le biais des professionnels, par exemple en demandant à Blefco liste de mener une enquête ?

En matière d'expertise des signalements, les membres rappellent qu'il est important de détacher les niveaux de responsabilité en cas de suspicion d'événement indésirable. Avant même de pouvoir imputer un effet à un produit de santé, il y a une phase nécessaire d'expertise et

d'investigation qui nécessite de formuler des hypothèses sans accuser trop rapidement la fabrication du produit. Le Pr Royère regrette qu'au motif que l'Agence de la biomédecine pourrait être taxée d'imputabilité, on se prive d'informations et d'expertise. Il faut poser les questions. L'Agence de la biomédecine a mis en place des seuils d'alerte. Il y a un travail de pédagogie à faire auprès des correspondants locaux d'AMP vigilance.

Les biologistes de l'AMP précisent que la traçabilité des lots des milieux fait partie de leurs procédures. Le rôle des médicaments inducteurs de l'ovulation est parfois évoqué sans pouvoir conclure de façon formelle. Avant d'imputer une baisse des taux de maturation à une baisse d'efficacité des produits, il faudrait être en mesure de tracer les lots utilisés et d'analyser les causes en lien avec le fabricant et l'Afssaps, en charge de la sécurité et de la qualité des médicaments. Selon le Dr Larue cela devrait être très difficile de récupérer les numéros de lots des médicaments utilisés auprès des patientes. Le Pr Roux considère qu'il s'agit d'une étude scientifique avec nécessité au préalable d'une étude de faisabilité.

Globalement, le Dr Mandelbaum incite les membres du groupe de travail à une très grande prudence. Il s'agit d'éléments basés sur des impressions, les firmes pharmaceutiques ont des obligations en termes de qualité, de stabilité biologique, d'efficacité des produits. Il s'agirait de vérifier par une étude que les taux de succès sont indépendants des lots de gonadotrophines utilisées. Le Dr Creusvaux considère qu'il nous faut davantage d'éléments pour approfondir et s'articuler avec l'Afssaps. Afin d'élucider le rôle des médicaments, il serait nécessaire de mener une étude prospective sur le territoire.

Le Dr Mandelbaum préconise de définir une méthodologie permettant d'aller plus loin dans l'expertise des signalements. Il faudrait définir et élaborer des procédures qui permettent d'investiguer les questions posées et les signalements avec une phase d'échanges informels puis une formalisation sur la partie imputabilité.

En conclusion, la directrice générale précise que la mission de veille n'est pas étrangère aux missions du groupe de travail AMP vigilance. Le groupe de travail ne sera pas en mesure de répondre dans toutes les situations mais pourra donner l'alerte et se saisir de la question.

La direction juridique de l'Agence de la biomédecine va documenter pour savoir si l'Agence de la biomédecine peut solliciter les correspondants locaux d'AMP vigilance pour leur demander s'ils ont eu connaissance de signalements similaires.

Installation de la commission nationale d'AMP vigilance et coordination avec le groupe de travail AMP vigilance

Les membres de la commission nationale d'AMP vigilance ont été nommés par arrêté ministériel du 9 février 2010. La commission nationale d'AMP vigilance se met donc en place avec l'élaboration d'un règlement intérieur, l'organisation des réunions, l'Agence de la biomédecine étant en charge d'assurer son secrétariat. La 1^{ère} réunion de la commission nationale d'AMP vigilance est prévue le 7 juin 2010.

Les relations et les modalités de travail entre la commission nationale d'AMP vigilance et le groupe de travail AMP vigilance ont été détaillées.

La commission a une composition formelle définie par décret, avec des compétences plus larges que celles de l'AMP et une représentation de 4 membres de droit (agences sanitaires et directions du ministère de la santé) alors que le groupe de travail a une composition plus informelle et fonctionne de façon plus souple et opérationnelle. Le groupe de travail AMP vigilance est uniquement constitué de professionnels spécialistes de l'AMP. Ses membres participent au travail d'expertise et de réflexion continu des signalements, des alertes, des actions à mener.

Il n'y a pas de hiérarchie entre ces 2 instances.

Mme Prada-Bordenave précise que le positionnement de la commission est fait dans les textes juridiques. Elle siège auprès de l'Agence de la biomédecine alors que le groupe de travail est un groupe mis en place par l'Agence. La commission nationale est l'instance qui parle à la ministre vis à vis de l'extérieur, elle rend des avis de façon officielle, elle constitue un puissant levier. Son mode de fonctionnement est plus solennel. La commission peut être amenée à prendre position de façon publique et rendre compte à la presse sur des sujets sensibles. Il faut éviter que la commission ne fasse un travail opérationnel sur des dossiers en cours.

Le règlement intérieur de la commission nationale d'AMP vigilance prévoit que : « *Les travaux de la commission nationale d'AMP vigilance sont coordonnés avec ceux du groupe de travail AMP vigilance mis en place par l'Agence de la biomédecine. En particulier, il y a une transmission mutuelle des ordres du jour, des comptes-rendus de réunions. De plus, la communication et la coordination entre la commission nationale d'AMP vigilance et le groupe de travail AMP vigilance sont facilitées par la présence au sein de la commission nationale de quelques membres du groupe de travail AMP vigilance. La commission nationale peut solliciter le groupe de travail sur des thèmes précis. Le groupe de travail AMP vigilance peut saisir la commission nationale d'AMP vigilance pour demander un avis.* »

Dans le cadre de ses missions, les membres de la commission nationale d'AMP vigilance vont définir des objectifs de travail.

Autres points d'information par la directrice générale de l'Agence de la biomédecine

- Point sur la révision de la loi de bioéthique

Un avant projet de loi a été transmis à l'Agence de la biomédecine par le ministère de la santé. Dans le champ de l'AMP, il n'y a pas de changement majeur prévu dans la version actuelle du texte en dehors des points suivants :

- une procédure d'autorisation et un dispositif d'évaluation des techniques innovantes en AMP par l'Agence de la biomédecine après avis de l'Afssaps ;
- dans le champ du diagnostic prénatal, l'introduction de l'échographie et la mise en place d'un processus de régulation ;
- la tenue d'un registre des enfants issus de l'AMP dans les missions de l'Agence de la biomédecine (support explicite pour le fichier GAIA) ;
- la levée partielle et très encadrée de l'anonymat du don de gamètes avec la possibilité d'avoir accès à des données non identifiantes et la possibilité pour l'enfant devenu majeur de demander des informations au donneur sous réserve d'un accord préalable du donneur ;

- la simplification des procédures d'information de la parentèle des patients atteints d'affection génétique grave en les remettant dans le cadre des bonnes pratiques professionnelles ;
- la fin du moratoire de 5 ans pour les dérogations aux projets de recherche sur l'embryon et les cellules embryonnaires. La recherche demeure par principe interdite mais des autorisations peuvent être délivrées à titre dérogatoire dès lors que les recherches sont susceptibles de permettre des progrès thérapeutiques majeurs et qu'elles ne peuvent être conduites, en l'état des connaissances scientifiques, de manière similaire avec d'autres types de cellules.

Par ailleurs, cet avant projet comporte des dispositions dans le champ de la greffe avec l'introduction du "don croisé" d'organes entre paires de donneur et de receveur présentant entre eux une incompatibilité ; et dans le champ des cellules souches hématopoïétiques avec une unification de leur statut juridique, qu'elles aient été prélevées dans la moelle osseuse ou recueillies dans le sang périphérique.

Sur ce projet de loi, le point de vue de la chancellerie et du ministère de la recherche va être très important en particulier sur les sujets de la levée de l'anonymat et de la recherche sur l'embryon.

Par ailleurs, la directrice générale a informé les membres du groupe de travail que la question écrite (n°13376) de la sénatrice Madame MT Hermange à propos de la vitrification ovocytaire a été publiée le 6 mai 2010 sur le site internet du Sénat.

3) **Revue des événements indésirables**

Les cas marquants rapportés dans le dispositif d'AMP vigilance ont été discutés avec les membres du groupe de travail AMP vigilance. Ces cas avaient préalablement été soumis aux membres du groupe de travail pour expertise par le biais de l'application informatique AMP Vigie.

En particulier, ont été discutés les cas en lien avec la matériovigilance, les erreurs de circuit viral et la question de la destruction des embryons obtenus par fécondation in vitro chez un couple après « usurpation d'identité » du conjoint. Sur ce dossier, Mme Prada-Bordenave a précisé que le terme « d'usurpation d'identité » a des conséquences très lourdes en termes de droit pénal. Dans le contexte de l'AMP pour ce type de délits, l'Agence de la biomédecine ne procède pas à une dénonciation systématique auprès du juge. L'article 40 du code de procédure pénale prévoit que tout fonctionnaire qui, dans l'exercice de ses fonctions, a connaissance d'un crime ou d'un délit est tenu d'en informer sans délai le procureur de la République. Concernant la question de la possibilité de destruction des embryons, posée par le centre d'AMP, la directrice générale a précisé qu'il n'y avait pas dans le code de la santé publique de base légale permettant cette destruction avant l'expiration du délai de 5 ans. En l'absence de base juridique dans ce sens, l'Agence de la biomédecine s'en remet à la décision du juge qui statuera.

4) **Groupes de travail**

Un point d'information a été fait sur l'avancement des travaux sur les syndromes d'hyperstimulation ovarienne et sur les complications thromboemboliques.

Pour les syndromes d'hyperstimulation ovarienne, une étude visant à élaborer des outils d'évaluation des pratiques professionnelles vient de débuter avec Sunnikan consulting après un appel d'offres lancé par l'Agence de la biomédecine. Le comité de pilotage s'est réuni en avril 2010

et la 1^{ère} réunion du comité d'experts a eu lieu le 19 mai 2010 au matin.

En raison des complications thromboemboliques rapportées au dispositif d'AMP vigilance, il a été décidé de rédiger des recommandations de prévention et de prise en charge des thromboses dans le cadre de l'AMP. Ces recommandations vont être élaborées selon la méthode du consensus formalisé d'experts de la Haute autorité de santé. Pour ce faire, la composition du groupe de pilotage, du groupe de cotation et du groupe de relecture est en cours de finalisation. La 1^{ère} réunion du groupe de pilotage, présidé par Mme Jacqueline Conard est prévue le 24 juin 2010 à l'Agence de la biomédecine.

5) **Questions diverses**

Un point d'information a été fait sur le projet de réunion des correspondants locaux d'AMP vigilance prévue le 6 octobre au matin qui est en cours d'organisation avec le Dr Aviva Devaux, en marge du congrès annuel de la FFER (fédération française d'étude de la reproduction). Un projet de programme de réunion a été proposé.

Un point d'information a été fait sur le guide d'aide à la mise en place du dispositif d'AMP vigilance et le guide de remplissage des déclarations d'AMP vigilance qui sont en ligne sur le site internet de l'Agence de la biomédecine.

Prochaine réunion du groupe de travail

Jeudi 21 octobre 2010

14 heures à 17 heures

Salle 2 A 25

Dossier suivi par

Dr Ann Pariente-Khayat

Pôle Sécurité Qualité

Tel. : 01 55 93 64 18

Fax : 01 55 93 69 36

ann.parientukhayat@biomedecine.fr

Réf. APK/294-10

Saint-Denis, le 7 décembre 2010

Groupe de travail AMP VIGILANCE

Réunion du 24 novembre 2010

Compte-rendu

Présents :

Dr Aviva DEVAUX
Dr Béatrice DELEPINE-PANISSET
Dr Claude GIORGETTI
Dr Lionel LARUE
Cynthia LE BON
Gaëlle LEMARDELEY
Dr Jacqueline MANDELBAUM
Dr Françoise MERLET
Dr Jacques DE MOUZON
Dr Aline PAPAXANTHOS
Dr Ann PARIENTE-KHAYAT
Pr Christophe ROUX
Pr Dominique ROYERE
Dr Jean Clément SAGE
Dr Jean-Paul TAAR
David VITTE

Excusés :

Dr Alain BOURGUIGNAT
Dr Hervé CREUSVAUX
Sabrina DI COSTANZO
Dominique DAUTRICOURT
Sandrine FAUDUET
Pr François THEPOT
Thomas VAN DEN HEUVEL

Rédaction : Ann Pariente-Khayat
Validation : membres présents à la réunion
Diffusion : membres présents et excusés
PJ : diaporama et textes juridiques

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

6. Introduction : évolutions composition groupes, déclarations d'intérêts
7. Application AMP Vigie
8. Diffusion d'alertes
9. Point sur des incidents : huiles minérales, Blasthaw©
10. Retours d'information
11. Questions diverses

1) Introduction

En introduction de cette 3^{ème} réunion de l'année 2010, les membres du groupe de travail AMP vigilance accueillent 2 nouveaux professionnels, Mme Cynthia Lebon, technicienne au laboratoire d'AMP/Cecos du CHU Cochin (AP-HP) et le Dr Béatrice Delépine-Panisset, médecin biologiste spécialiste de l'AMP qui exerce au CHRU de Reims. Ces personnes avaient été proposées par les sociétés savantes pour faire partie de la commission nationale d'AMP vigilance.

De plus, les membres du groupe de travail sont informés de l'évolution de la composition de la commission nationale d'AMP vigilance en lien avec la démission du Pr D. Royère de cette commission du fait de sa prise de fonction comme chef du pôle stratégie PEGH à l'Agence de la biomédecine à partir de janvier 2011. Une proposition de candidature de remplaçant a été faite par la directrice générale de l'Agence de la biomédecine au ministre en charge de la santé.

Un point d'information a été fait concernant l'actualité juridique actualisée depuis la dernière réunion du groupe de travail AMP vigilance. Deux textes juridiques ont été publiés. Il s'agit de l'arrêté des bonnes pratiques d'AMP (arrêté du 3 août 2010 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation publié au Journal officiel du 11 septembre 2010. Cet arrêté a repris les éléments du décret de juin 2008 concernant les dispositions en termes d'AMP vigilance. Par ailleurs cet arrêté comporte la suppression en III-2.2 du 4^o alinéa « *Lorsqu'une culture prolongée des embryons est réalisée, un milieu de culture spécifique répondant aux normes en vigueur ou, dans le cas d'une co culture, des cellules autologues sont utilisées.* » qui, de fait, supprime l'interdiction de coculture avec les cellules Vero. De plus, cet arrêté introduit des modifications de terminologie afin d'être en adéquation avec l'ordonnance et le décret de transposition.

Dans le cadre de la loi « hôpital, patients, santé, territoires » du 21 juillet 2009, un décret « gestion des risques » vient d'être publié (Décret n° 2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé). Ce texte définit notamment ce qu'est un événement indésirable associé aux soins, la gestion des risques, précise les modalités d'organisation et les objectifs de la lutte contre les événements indésirables liés aux soins ainsi que le rôle du coordonnateur de la gestion des risques.

À cette occasion, le Dr Jacqueline Mandelbaum a souligné les difficultés pratiques pour les praticiens à se tenir à jour de toutes les actualités juridiques en rapport avec leur activité.

Un document récapitulant tous les textes juridiques en vigueur qui s'appliquent aux activités d'AMP serait le bienvenu.

Déclaration d'intérêts : la démarche inter-agence sanitaire a été expliquée et les membres du groupe de travail ont été invités à compléter le document de déclaration d'intérêts qui repose sur une charte de déontologie de l'expertise en santé publique. Le dispositif de déclaration d'intérêts de l'Agence vise à garantir l'impartialité, l'indépendance et la transparence de son expertise. Ce formulaire-type obligatoire doit être tenu à jour en fonction des évolutions en termes de situation qui pourraient intervenir de la part des membres du groupe de travail.

La participation financière dans le capital d'une entreprise et une activité donnant lieu à une rémunération personnelle à caractère régulier ou ponctuel sont considérées comme des conflits d'intérêts directs. Les activités donnant lieu à un versement par une entreprise ou un organisme au budget d'une institution dans laquelle l'expert exerce une responsabilité et les liens autres sans rémunération directe : parenté proche avec un responsable, participation à un organe décisionnel sont considérés comme des conflits d'intérêts indirects.

Le conflit d'intérêts se définit par une situation dans laquelle les liens directs ou indirects de l'expert sont susceptibles d'influencer son impartialité et son objectivité. L'intérêt peut être d'ordre financier ou intellectuel. L'expert en situation de conflit d'intérêts doit le signaler. Si le conflit est jugé majeur, il ne doit pas prendre part à l'expertise concernée. S'il peut prendre part au débat, il devra quitter la salle au moment de délibérer.

2) Application AMP Vigie

Un bilan de l'utilisation de l'application AMP Vigie a été présenté.

Depuis la mise en service de l'application AMP Vigie le 23 mars 2010 et jusqu'à la fin octobre 2010, au total 162 signalements ont été saisis dans l'application. Les déclarations sont saisies par les correspondants locaux d'AMP vigilance des centres d'AMP ou par le secrétariat du pôle sécurité-qualité pour les signalements qui sont transmis sous format papier. La proportion de signalements saisis dans l'application AMP Vigie par les centres d'AMP a progressé de 25 % en mars 2010 à 87 % en octobre.

Depuis la mise en service de l'application 26 % (28/107) des centres clinico-biologiques et 2 % (2/100) des laboratoires d'insémination ont fait une déclaration en ligne. Globalement, l'application a été bien accueillie par les centres d'AMP.

Une assistance AMP Vigie a été mise en place pour faciliter le déploiement et répondre aux questions des utilisateurs. Depuis sa mise en service, l'assistance a reçu environ 40 appels. Dans 2/3 des cas, il s'agissait de difficultés de connexion, de déconnexions trop rapides, d'oublis de mots de passe. Pour 1/3 des appels, il s'agissait de difficultés de navigation dans l'application (recherches de fiches, des ouvertures de fiches, mode consultation et écriture, messages d'erreur, fiche déclarée ou non, expertise validée ou non,...). Ces difficultés vont être prises en compte pour les évolutions futures de l'application.

Un point a été fait sur l'expertise. À ce jour, le pôle sécurité qualité a sollicité 3 fois les membres du groupe de travail AMP vigilance par le biais de l'application AMP Vigie pour des expertises sur 7 signalements au total. Nous avons reçu 4 réponses d'experts pour l'ensemble de ces 3 expertises. Il s'avère que les membres du groupe de travail ont des difficultés à se connecter, à prendre connaissance des dossiers d'expertise et à répondre aux expertises par l'application AMP Vigie. Les membres du groupe de travail ont demandé qu'une procédure d'utilisation de l'application pour l'expertise soit rédigée.

Reprise des données : Il est prévu que les signalements transmis par fax, courrier ou mels saisis dans l'application Access pour l'année 2009 et le début de l'année 2010 (jusqu'au 23 mars 2010, date de mise en service de l'application AMP Vigie) soient repris dans l'application AMP Vigie par les services de l'Agence de la biomédecine.

La période de garantie de l'application AMP Vigie en lien avec le développement de l'application prend fin le 10 décembre 2010. La tierce maintenance applicative (TMA) va prendre le relais à partir de janvier 2011, à la fois pour corriger les bogues et mettre en place les évolutions. Les membres du groupe AMP vigilance sont sollicités pour faire partie d'un groupe utilisateurs externe. Ce groupe constitué de 4 à 6 membres a pour rôles de participer et d'émettre des idées lors d'ateliers à thèmes pour faire évoluer l'application. Parmi les évolutions de l'application AMP Vigie, la question de développer une interface avec les logiciels utilisés dans le champ de l'AMP a été posée. Au niveau des centres, 2 logiciels sont utilisés majoritairement.

Avant de constituer ce groupe utilisateurs externe, les membres du groupe de travail AMP vigilance ont souhaité que les thèmes de travail soient identifiés.

3) Diffusion d'alertes

Le pôle sécurité qualité a diffusé le 15 novembre dernier une alerte concernant une contamination par des champignons de 2 lots de milieux de culture commercialisés par Origio Medicult. Cette alerte a été relayée par un système d'alertes européen. En France, seul un centre était concerné mais ce centre n'avait pas utilisé le produit.

Le système d'alertes européen a été conçu dans le cadre du projet européen Eustite financé par la Commission européenne. Ce système sert à gérer des alertes en lien avec des mesures d'urgence pour des retraits de lots ou des rappels de tissus/cellules, et à diffuser des informations répondant à des critères d'alerte : événements indésirables graves avec un risque connu pour des patients au sein de l'Union européenne, et des implications larges en termes de santé publique. L'Agence de la biomédecine relaye les informations reçues par ce réseau d'alerte vers les correspondants locaux d'AMP vigilance avec copie aux personnes responsables.

4) Points sur des incidents : huiles minérales, Blasthaw©

Huiles minérales : entre les mois d'octobre 2009 et de janvier 2010, des signalements ont été faits à l'Agence de la biomédecine par 3 centres d'AMP différents de blocage de fécondation au stade 2 PN. Une enquête a été menée avec l'unité de matériovigilance de l'Afssaps. Des tests ont été faits par les laboratoires de l'Afssaps. Les résultats ont été les suivants : recherche d'endotoxines négative pour tous les échantillons, tests de toxicité sur embryons de souris et analyses physicochimiques conformes, test de bactériologie positif pour lot retiré du marché avec contamination bactérienne. Les membres du groupe de travail AMP vigilance ont discuté ces résultats, en particulier la discordance entre les tests de toxicité sur embryons de souris et la contamination bactérienne.

Les membres du groupe de travail ont demandé que nous recontactions l'Afssaps afin de préciser le type de tests réalisés.

Blasthaw© : en mai dernier, l'Agence de la biomédecine a été informée par un centre d'AMP de la non-conformité de l'étiquetage des flacons Vial 1 et Vial 2 de la solution de décongélation Blasthaw©. Ce centre d'AMP nous avait transmis le courrier et l'analyse de risque du fabricant qui décrivait le phénomène osmotique lié à l'inversion d'étiquette et concluait au caractère « non nuisible » pour le blastocyste. Des signalements ont été faits par les centres dans les systèmes de matériovigilance et d'AMP vigilance. À partir de la liste des 34 centres d'AMP utilisateurs de ce lot de produit non conforme, l'Agence de la biomédecine a réalisé une enquête auprès des centres afin de déterminer l'impact de la non-conformité sur les blastocystes, indépendamment des 7

signalements enregistrés dans le dispositif d'AMP vigilance. Au total, 13 centres d'AMP ont participé à l'enquête qui a concerné un total de 150 couples et 211 blastocystes décongelés. Les résultats ont été difficiles à interpréter mais il n'a pas été mis en évidence d'éléments en faveur d'un impact.

Les membres du groupe de travail ont demandé à ce que l'Agence de la biomédecine sollicite à nouveau les 34 centres d'AMP pour recueillir des éléments complémentaires afin de documenter de façon plus précise l'impact sur les blastocystes. Un questionnaire va être diffusé prochainement par le pôle sécurité-qualité de l'Agence de la biomédecine afin de documenter les éléments suivants : nombre de blastocystes décongelés, nombre de blastocystes transférés, nombre de transferts.

5) Retours d'information

Dans un 1^{er} temps, la question du retour d'informations vers les équipes d'AMP et des moyens à mettre en place pour augmenter la déclaration des événements indésirables a été posée. En particulier, compte-tenu des résultats du bilan annuel, des actions de sensibilisation devraient être menées auprès des gynécologues libéraux et auprès des laboratoires d'insémination artificielle. Afin d'impliquer les gynécologues libéraux, les laboratoires d'insémination artificielle pourraient relayer l'information auprès de leurs correspondants. Parmi les sources d'information utilisables, il pourrait être utile d'ajouter une question sur la survenue d'un événement indésirable sur le support de retour des grossesses qui est complété par la patiente qui a eu recours à l'AMP.

Syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères : un point d'information a été présenté sur la démarche en cours avec un consultant et un comité d'experts pour élaborer des outils d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) destinés aux professionnels de santé dans le champ des syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères. Une réunion du comité d'experts a eu lieu le 22 novembre et a été l'occasion de préciser avec les professionnels les objectifs et le cadre de la démarche, et de lever des ambiguïtés entre l'EPP et le champ des recommandations. Le Dr Larue, membre du comité d'experts a insisté sur le caractère positif d'avoir abouti à valider une classification des syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères. Toutefois, il a insisté sur l'absence de critères prédictifs de survenue de syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères. En particulier, concernant les dosages d'estradiol plasmatique, le Dr Giorgetti a précisé la grande dispersion des valeurs en fonction des méthodes de dosage, rendant difficile le choix de valeurs seuil. Les difficultés liées à l'hétérogénéité des signalements de syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères ont été soulignées. Toutefois, ce travail devrait aider dans un 1^{er} temps à définir les syndromes sévères et à estimer la fréquence de survenue puis à identifier les facteurs de risques. Les outils d'EPP devraient être finalisés en avril 2011.

Thromboses : la démarche en cours d'élaboration des recommandations « Thromboses artérielles et veineuses dans le cadre de l'AMP : prévention et prise en charge » a été présentée. Une demande de label a été faite auprès de la haute autorité de santé (HAS) par l'Agence de la biomédecine. Ce dossier a reçu un avis favorable du comité de validation des recommandations de la HAS. Les recommandations vont être élaborées selon la méthode du consensus formalisé d'experts qui associe un groupe de pilotage, un groupe de cotation et un groupe de lecture avec des missions bien définies. Ces recommandations devraient être publiées fin 2011.

Projet européen Soho V&S : le pôle sécurité-qualité est impliqué dans le projet Soho V&S (substances of human origin vigilance et surveillance) financé par la Commission européenne. Soho V&S fait suite au projet Eustite qui s'est terminé fin 2009. Il est coordonné par le CNT (Centro Nazionale Trapianti, Italie). L'Agence de la biomédecine est responsable de travaux spécifiques sur l'AMP vigilance. Une 1^{ère} réunion de travail exploratoire a été organisée en juin à Paris, suivie de 3 réunions de travail en octobre 2010, janvier 2011 et mars 2011. L'objectif est d'aboutir à la rédaction d'un document guide sur l'AMP vigilance.

Réunion nationale des correspondants locaux d'AMP vigilance : le pôle sécurité-qualité a organisé le 6 octobre une réunion nationale des correspondants locaux d'AMP vigilance (CLA) en marge du congrès annuel de la FFER. Au total, plus de 60 CLA ont participé à cette réunion qui était conçue en 2 temps : une 1^{ère} partie dédiée aux actualités, au bilan annuel, aux outils et référentiels de l'Agence de la biomédecine en matière d'AMP vigilance et une 2^{ème} partie consacrée aux retours d'expérience de la part des professionnels avec 3 thèmes : erreurs d'identification, milieux de culture et assimilés en AMP, thromboses et AMP. Chacun des 3 thèmes a été abordé au travers de l'exposé d'un cas pratique puis de la présentation du contexte global et des perspectives. Un compte-rendu en cours de préparation va être diffusé à tous les centres d'AMP avec les diaporamas présentés lors de la réunion.

Journées de l'Agence de la biomédecine : les 2^{èmes} journées de l'Agence de la biomédecine sont prévues les 23 et 24 mai 2011 à la Cité des sciences et de l'industrie (Paris). Le fil conducteur de ces journées est le thème de la qualité de vie. Plusieurs sessions sont consacrées à l'AMP dont l'AMP vigilance. Le programme est en cours de finalisation.

Prochaine réunion du groupe de travail

Mercredi 26 janvier 2011

14 heures à 17 heures - Salle 2 A 25

Annexe V

Compte-rendu de la réunion nationale des correspondants locaux d'AMP vigilance

**Réunion nationale des correspondants locaux d'AMP vigilance
Cité des sciences et de l'industrie (Paris)
6 octobre 2010**

- **Contexte juridique**

L'AMP vigilance est un dispositif de vigilance sanitaire d'instauration récente. En effet, la loi de bioéthique du 6 août 2004 confie à l'Agence de la biomédecine la mission de mettre en œuvre un dispositif de vigilance en matière d'activités cliniques et biologiques en AMP (article L.1418-1 du Code de la santé publique). Ce dispositif est par ailleurs prévu dans les directives européennes 2004/23/CE et 2006/86/CE relatives à la sécurité et à la qualité des tissus et cellules humaines. Dans le cadre de leur transposition en droit national, les modalités de mise en œuvre de ce dispositif ont été précisées par le décret n°2008-588 du 19 juin 2008 publié au Journal officiel du 21 juin 2008.

- **Objectifs de la réunion**

Dans ce contexte d'installation récente, il est apparu nécessaire au pôle sécurité-qualité de l'Agence de la biomédecine et aux experts du groupe de travail AMP vigilance d'organiser une 2^{ème} réunion nationale des correspondants locaux d'AMP vigilance (CLA). Cette réunion avait pour objectifs :

- d'informer les professionnels et notamment les CLA des actualités du dispositif d'AMP vigilance
- de promouvoir le dispositif en sensibilisant les professionnels à l'intérêt d'intégrer cette vigilance dans leurs pratiques
- d'organiser un retour et un partage d'expériences entre professionnels.

- **Participation des professionnels de santé**

Plus de 50 professionnels de la reproduction, biologistes et gynécologues obstétriciens ont assisté à cette réunion. Parmi ces professionnels, **77%** étaient des CLA et **36%** étaient des Personnes responsables (PR) des centres d'AMP. 12 participants étaient à la fois CLA et PR.

58 % des régions ayant une activité d'AMP étaient représentées (15/26).

Pour 6 de ces 15 régions plus de 50 % des centres clinico-biologiques étaient représentés ; tous les centres clinico-biologiques des régions Bourgogne et Franche-Comté étaient représentés.

Pour les 9 autres régions, 30 % en moyenne des centres clinico-biologiques de la région étaient présents.

De plus, environ 15 % des laboratoires d'insémination artificielle (IA) étaient présents pour 5 des régions.

Pour l'Île-de-France, treize centres d'AMP dont six de l'AP-HP ont participé à cette réunion.

Au total, au niveau national 42 centres d'AMP (36 centres clinico-biologiques d'AMP et 6 centres d'IA) soit 34 % des centres clinico-biologiques et 6 % des laboratoires d'IA ont participé à cette réunion.

- **Déroulement de la réunion**

Cette réunion nationale des CLA s'est déroulée en deux parties suivant l'ordre du jour :

- une première partie consacrée aux actualités de l'AMP vigilance, au bilan de l'année 2009 et aux outils et référentiels développés, présentée par l'Agence de la biomédecine
- une deuxième partie consacrée aux retours d'expériences par les professionnels. Cette session s'est articulée autour des trois thèmes suivants: erreurs d'identification, milieux de culture et assimilés, et thrombose.

Session 1 : Actualités en AMP vigilance

➤ **Actualités et bilan de l'année 2009** (Dr Ann Pariente-Khayat)

Le bilan de l'année 2009 fait état de 213 déclarations d'AMP vigilance reçues à l'Agence de la biomédecine. Dans 77 % des cas, il s'agissait d'événements graves. Dans plus de 50 % des cas les signalements concernaient des événements relatifs à la stimulation.

Parmi les actualités 2010, les points suivants ont été abordés :

- la parution du nouvel arrêté des règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation (arrêté du 3 août 2010 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008). Ce dernier reprend tout un paragraphe du décret du 19 juin 2008 sur le dispositif d'AMP vigilance.
- la mise en service d'une application informatique de déclaration en ligne des événements indésirables (AMP VIGIE).
- l'installation de la commission nationale d'AMP vigilance. Cette commission s'est réunie pour la première fois le 7 juin 2010 et a notamment adopté le rapport annuel d'AMP vigilance avant transmission au ministre en charge de la santé et à la commission européenne.

Deux travaux en cours menés par l'Agence de la biomédecine ont été présentés :

- l'élaboration d'outils d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) pour la prévention et prise en charge des syndromes d'hyperstimulations ovariennes sévères
- l'élaboration de recommandations sur la prévention et la prise en charge des thromboses artérielles et veineuses dans le cadre de l'AMP.

La dimension européenne autour de l'AMP vigilance a également été abordée. En effet, dans le cadre d'un projet européen sur la vigilance et la surveillance, le projet SOHO V&S (Substances Of Human Origin Vigilance and Surveillance), l'Agence de la biomédecine est responsable d'un groupe de travail sur l'AMP vigilance.

➤ Outils et référentiels en AMP vigilance (Gaëlle Lemardeley)

Plusieurs outils de communication et d'aide à la déclaration ont été développés au cours de l'année 2010, en collaboration avec les professionnels de santé :

- Une plaquette d'information sur le dispositif d'AMP vigilance (http://www.agence-biomedecine.fr/uploads/document/Depliant_AMP_vigilance_2209_VDEF.pdf)
- Un guide pratique d'aide à la mise en place du dispositif d'AMP vigilance (<http://www.agence-biomedecine.fr/uploads/document/21757%20Guide%20AMP.pdf>)

Ce guide est destiné aux CLA, PR, coordinateurs, gestionnaires de risques/coordination des vigilances et a pour objectif de faciliter la mise en place du dispositif d'AMP vigilance. Il est notamment précisé dans ce guide, les modalités de désignation du CLA au sein d'un centre d'AMP, les modalités de signalement et de déclaration d'un événement indésirable et les différentes articulations à faire avec les différents acteurs des autres systèmes de vigilance sanitaire.

- Un guide de remplissage de la fiche de déclaration d'AMP vigilance (http://www.agence-biomedecine.fr/uploads/document/Guide-Remplissage-AMP_BD.pdf)

Ce guide est destiné à faciliter le remplissage de la fiche de déclaration AMP vigilance par les CLA dans l'application informatique AMP VIGIE. Il s'applique également au remplissage de la fiche « version papier » pour les professionnels de santé qui constateraient un événement indésirable et qui n'auraient pas accès à AMP VIGIE. Ce guide décrit précisément le remplissage de la fiche item par item.

- L'application informatique AMP VIGIE. Cette application informatique a pour objectifs de permettre la déclaration des événements indésirables en ligne directement par les centres d'AMP et de faciliter la gestion de ces événements indésirables au niveau national et local (tableaux de

bord, listes de travail, expertise, extraction, ...). Depuis la mise en service de l'application en mars 2010, environ 50 % des déclarations ont été saisies directement par le CLA et on constate une évolution favorable vers une augmentation de la saisie par les CLA au cours des mois.

➤ **Echanges avec la salle**

À la suite de ces deux présentations, les points suivants ont été soulevés :

- les modalités de diffusion de la plaquette d'information sur le dispositif d'AMP vigilance

Il a été proposé par un professionnel de santé que le CLA soit le relais de cette diffusion au sein de l'établissement et des gynécologues de ville en relation avec les laboratoires de préparation de sperme. Il est prévu que cette plaquette d'information soit diffusée aux CLA et personnes responsables des centres d'AMP. Cette plaquette sera également directement envoyée aux gynécologues de ville, ce qui n'empêche pas qu'il y ait aussi des initiatives d'information de la part des laboratoires d'insémination vers leurs correspondants gynécologues de ville.

- la possibilité de mettre un lien informatique entre certains logiciels existants dans les centres d'AMP et l'application AMP VIGIE (exemple du logiciel de Qualilab)

Il est possible de faire interagir AMP VIGIE avec des systèmes préexistants (ex : lien qui amènerait directement sur la fiche de déclaration de l'application AMP VIGIE ou transfert de données). Cette possibilité est en cours de réflexion à l'Agence de la biomédecine. Dans l'exemple évoqué, il ressort des discussions entre les professionnels que cela n'est finalement pas nécessaire car il est possible de télécharger un fichier dans le logiciel Qualilab et donc de joindre la fiche de déclaration.

- les modalités de recherche par mots clés dans l'application AMP VIGIE

La recherche par mots clés dans l'application s'effectue sur la zone de texte libre de description de l'événement dans la Partie A, du résultat de l'investigation et conclusion finale de la partie B, de la cause de l'événement dans la Partie B et dans les caractéristiques des pièces jointes associées à la partie A (titre, description, contenu des documents indexés). La recherche qui s'effectue sur le contenu de la pièce jointe peut se faire uniquement sur un document Word.

- la possibilité d'extraire des données dans le cadre d'un bilan annuel pour le centre

À partir de l'application AMP VIGIE, il est possible d'extraire sous un fichier Excel la totalité des données des fiches de déclaration du centre en sélectionnant des critères de recherche dans l'écran de recherche, comme par exemple un intervalle de date ou bien en sélectionnant des caractéristiques précises de l'événement (ex : gravité, hospitalisation, ...)

Session 2 : Retour d'expériences des professionnels

➤ **Erreurs d'identification** (Dr Juliette Guibert et Pr Rachel Lévy)



Deux cas d'erreurs d'attribution de gamètes ou d'embryons liés à la non vérification de l'identité de la patiente et à une erreur d'étiquetage des embryons ont été présentés.

Il a été rappelé les particularités de l'AMP quant au problème de l'identification et les différentes zones à risque lors du processus d'AMP.

Au niveau national, 12 erreurs d'attribution et/ou d'identification, 8 erreurs d'étiquetage et 2 cas d'usurpation d'identité ont été rapportés au système d'AMP vigilance entre février 2007 et septembre 2010.

En conclusion, il a été mis l'accent sur la notion de transparence en cas de survenue de ce type d'événement et sur le fait que la déclaration à l'AMP vigilance est une preuve de volonté d'amélioration des pratiques.

À la suite de ces présentations, plusieurs points ont été soulevés, notamment sur :

- **l'information des couples.** Quelle information doit être donnée aux couples avant la tentative et après la tentative si ce type d'événement indésirable est survenu ?

- **la prévention de ce type d'événement indésirable.** Il a été précisé le rôle central et très important de l'accueil et du secrétariat dans cette activité et dans la vérification de l'identité des patients. Il a aussi été mentionné l'importance de prévoir en amont la gestion et les mesures correctives à prendre en cas de survenue de ce type d'événement.

- **l'analyse de l'événement indésirable.** Il a été soulevé l'importance de la communication entre les différents acteurs dans le processus d'AMP dans l'analyse de l'événement indésirable par les centres.

- **l'usurpation d'identité.** Les professionnels s'interrogent sur le rôle du centre. Jusqu'où faut-il aller dans la vérification de l'identité ? Quelle est la conduite à tenir et quelles sont les mesures de gestion ? Un professionnel de santé a suggéré de prévoir dans les textes un paragraphe informant

sur la responsabilité des couples en cas d'usurpation d'identité. Il a aussi été mentionné par les professionnels le besoin d'être protégé sur le plan judiciaire par rapport à ce type d'événement.

➤ **Milieus de culture et assimilés en AMP** (Dr Marianne Bergère et Dr Hervé Lucas)



Un cas de dégénérescence embryonnaire affectant tous les zygotes d'une cohorte au décours de l'utilisation d'une huile minérale a été présenté. L'incrimination possible de l'huile minérale dans cet incident a été évoquée par le centre à la suite des investigations faites au niveau local. Ce type d'événement a aussi été observé dans 2 autres centres avec l'utilisation du même lot d'huile minérale.

Des mesures nationales ont été prises, en concertation avec l'Agence de la biomédecine, par l'unité de matériovigilance de l'Afssaps auprès du fabricant qui a effectué un rappel de ce lot en février 2010.

Au niveau national, 8 cas de contamination de milieux de culture par des levures ou bactéries, 5 cas d'altération ou de dégénérescence des gamètes et embryons et 2 cas de retard de division cellulaire ont été rapportés au système d'AMP vigilance entre février 2007 et septembre 2010.

Trois problématiques concernant les milieux de culture et assimilés ont été soulevées :

- la difficulté de savoir si un milieu de culture a un statut de « produit thérapeutique annexe » avec autorisation par l'Afssaps ou un statut de « dispositif médical » avec un marquage CE. Il n'y a pas de mise à disposition systématique du certificat 'PTA' ou 'marquage CE' par le fabricant. Une des propositions est de rendre plus accessible ces certificats aux laboratoires d'AMP, notamment en publiant ces certificats sur les sites du distributeur, sur le site de l'Afssaps et/ ou de l'Agence de la biomédecine.
- le déclenchement d'une alerte en cas d'incident suite à l'utilisation d'un milieu potentiellement défectueux. Faut-il établir une procédure de déclenchement de l'alerte afin de la rendre plus rapide et systématique ?
- la traçabilité des milieux. Quelles sont les conditions de réception des milieux ? Comment se fait la conservation des milieux ? Quel milieu utilisé pour quels gamètes / embryons ?

À la suite de ces présentations, une discussion s'est engagée à propos **du délai de diffusion de l'alerte**: Quel doit être le circuit de déclenchement de l'alerte ? La diffusion de l'alerte doit-elle partir du niveau national ou du niveau local inter-centres (liste de diffusion Blefcolist, réseau des CLA,...) ou des deux ? Quel type d'information doit être diffusé ? Dans quelle mesure cette information doit-elle être validée ? Il faut faire attention à ne pas incriminer le produit tant que le lien de causalité entre le milieu et l'effet observé n'a pas encore été démontré. Il a été mentionné le fait qu'il existe une perte de temps entre l'alerte du fabricant et le temps mis pour le retrait de lot et qu'il faudrait

pouvoir réduire ce délai. En effet, le circuit de déclenchement de l'alerte entre le fabricant / distributeur, les autorités compétentes (Afssaps et Agence de la biomédecine) et les modalités de retrait des lots n'est pas toujours très clair pour les professionnels, ce qui peut entraîner dans certains cas une perte de réactivité.

➤ **Thrombose et AMP** (Dr Catherine Lamy et Dr Jacqueline Conard)



Un cas clinique d'une jeune femme chez laquelle une hémiparésie gauche brutale à J13 après une stimulation pour une FIV classique a été présenté par une neurologue de l'hôpital Saint Anne. Cette présentation a permis de montrer que la prise en charge des complications post-AMP peut impliquer d'autres acteurs de santé que ceux de l'AMP, qui ne sont donc pas forcément informés de l'obligation de déclarer en AMP vigilance.

Cette présentation a été l'occasion de soulever deux problématiques :

- le lien entre les centres d'AMP et les autres services pouvant accueillir ce type de complications. En effet, il faudrait que ces services puissent remonter sans trop de difficultés vers le centre d'AMP pour avoir plus d'informations sur la prise en charge initiale de la patiente.
- l'information de l'existence d'un dispositif d'AMP vigilance auprès des autres spécialités pouvant prendre en charge les complications d'une patiente ayant suivi un parcours d'AMP par le biais des sociétés savantes (ex : société française neuro-vasculaire, société de réanimation de langue française, société française de médecine d'urgence).

Au niveau national, 6 cas de thromboses artérielles et 11 cas de thromboses veineuses chez des femmes ayant eu un traitement de stimulation pour FIV ou ICSI ont été rapportés au système d'AMP vigilance depuis 2007.

Il est précisé qu'il s'agit d'événements très rares mais que leur gravité et leur possible évitabilité dans certaines situations cliniques justifient que l'on s'y intéresse.

De nombreuses questions se posent concernant les facteurs de risques de thromboses veineuses ou artérielles, la détection des femmes à risques, la répartition des risques liés aux patientes, liés à l'hyperstimulation ovarienne ou à d'autres facteurs, les indications et les modalités du traitement anticoagulant à visée préventive et curative. En conclusion, il est précisé que l'AMP est associée à un risque faible mais potentiellement sévère de thromboses veineuses et artérielles et qu'il n'existe pas de recommandations précises concernant la prévention des thromboses mis à part notamment le fait d'éviter les hyperstimulations sévères, de détecter les femmes à risque d'hyperstimulation sévère et les femmes à risque de thromboses.

À la suite de ces présentations, les facteurs de risques ont été discutés, notamment la relation entre le tabagisme et le risque de thromboses veineuses, les antécédents de fausses couches répétées chez les jeunes femmes et la thrombophilie. Il a aussi été proposé que l'Agence de la biomédecine envoie au centre une demande d'information complémentaire avec des questions types en cas de survenue de thromboses.

- **Évaluation de la réunion**

À la fin de la réunion, un questionnaire d'évaluation a été distribué aux professionnels présents.

50 % des participants l'ont complété. Il en est ressorti les points suivants:

- La totalité des participants a considéré l'accueil, la durée des interventions, l'intérêt de la session sur le retour d'expériences des professionnels et la qualité pédagogique des intervenants "tout à fait satisfaisants" ou "plutôt satisfaisants". Une grande majorité des participants (95 %) a considéré l'intérêt de la session sur les actualités en AMP vigilance "tout à fait satisfaisant" ou "plutôt satisfaisant".
- La quasi totalité des participants a considéré cette réunion en adéquation avec leurs besoins (personnels et professionnels). 90 % des participants ont estimé qu'il était possible de mettre en application ces acquis à leur retour.

Plusieurs commentaires ou suggestions ont été apportés par les professionnels de santé. Les messages principaux à retenir sont les suivants :

- Rendre l'AMP vigilance plus réactive pour les professionnels via l'Agence de la biomédecine
- Associer les responsables des centres d'AMP aux réunions et leur diffuser les diaporamas et documents comme aux CLA
- Disposer en ligne de fiches d'information à remettre aux patients/couples, comme par exemple les risques de la ponction, les risques de l'hyperstimulation ovarienne sévère ou de thromboses,...

De manière générale, l'ensemble des participants ont été très satisfaits du déroulement de cette réunion nationale des CLA et ont trouvé qu'il était important de renouveler ce type de réunion de manière régulière afin de permettre des échanges sur l'AMP vigilance entre les professionnels et avec l'Agence de la biomédecine.

Contacts :

Gaëlle Lemardeley et Dr Ann Pariente-Khayat

Direction médicale et scientifique

Pôle sécurité-qualité

Tel : 01 55 93 64 53 ou 69 03

gaëlle.lemardeley@biomedecine.fr

ann.parientukhayat@biomedecine.fr

Annexe VI

Présentation à des congrès scientifiques

Congrès annuel ESHRE Rome 28- 30 juin 2010

Topics : **Safety, Quality, Risks and Complications (guidelines, accreditation and certification, multiple pregnancy, treatment outcome and follow-up)****Abstract accepté pour une communication orale**ART Vigilance in France: main results for the first year after set up and special stakes.
Pariente-Khayat, A.; Lemardeley, G.; Merlet, F.; Creusvaux, H**Introduction**

ART vigilance (assisted reproductive technology) is a recent mandatory system of reporting for health professionals in France regarding adverse reactions and adverse events in the scope of reproductive cells (eggs, sperm), and reproductive tissues in order to collect data and to improve the practices. In France, the whole system was set up 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 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. The "Agence de la biomédecine" is in charge of this activity at the national level.

Material and methods

In France, a total of 200 ART centres are spread over the country. These centres develop clinical and laboratory activities in the field of ART. Each ART centre must appoint a health professional to the position of local correspondent for ART vigilance. Up till now, 95 % of the ART centres have appointed the correspondent. The correspondent should carry out specific tasks particularly to report all ART adverse reactions and adverse events to the "Agence de la biomédecine". One year after launching the ART vigilance system, evaluation of the 2009 national activity will be presented. France is taking part of the 2 European projects funded by the European commission, Eustite and Soho whose aim is to define standardization and common tools in the fields of biovigilance, ART vigilance and inspection throughout European countries.

Results

During 2009, a total of 213 notifications have been reported to the "Agence de la biomédecine" by the ART centres. Among these 213 events, 71 adverse events and 142 adverse reactions were reported by 60 centres. Nearly 80 % were serious reactions. Most of the adverse reactions were related to an ovarian stimulation. Among reported cases, remarkable events consisted in ovarian hyperstimulation syndrome which accounted for around 50 % of the notifications, thromboembolic accidents, embryos or gametes mix-up. Part of the reports collected through ART vigilance are also related to other vigilance systems. A computerized decentralized system is being developed in order to enable the ART centres to report adverse events and adverse reactions more easily.

Conclusion

The ART vigilance is a new regulatory vigilance system which should be coordinated with other vigilance systems, particularly with the pharmacovigilance, medical devices vigilance, and biovigilance system 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 without a systematic connection to the inspection programs. This system is part of the quality improvement of health system. Further cooperation through EU member states should be developed.