

2016

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



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

2016

Direction générale médicale et scientifique
Pôle Sécurité-Qualité / Pôle Evaluation DPEGH / Pôle Qualité des données

J-O. Galdbart, G. Lemardeley, S. Lucas-Samuel, M. Doumbouya, A. Zebina, F. Pessione,
R. Mahmoudi, A. Deshayes

Sommaire

I. INTRODUCTION	I-1
II. CHIFFRES CLES	II-3
II.1 Activité d'AMP de 2012 à 2015	II-3
II.2 Déclarations d'AMP vigilance de 2016	II-3
III. METHODOLOGIE	III-4
IV. ALERTES EUROPEENNES	IV-5
V. BILAN DES DECLARATIONS D'AMP VIGILANCE	V-8
V.1 Données générales	V-8
V.1.1 Evolution du nombre de déclarations et des délais de déclaration	V-8
V.1.2 Effets indésirables et incidents	V-16
V.1.3 Déclarations d'AMP vigilance et type d'activité	V-16
V.2 Effets indésirables	V-19
V.2.1 Chiffres clés	V-19
V.2.2 Taux de notification des effets indésirables par classe d'activité	V-19
V.2.3 Répartition des effets indésirables selon la typologie	V-21
V.2.4 Gravité / Conséquences	V-24
V.2.5 Imputabilité	V-27
V.2.6 Actions entreprises par le centre	V-28
V.2.7 Activité de don ou événement donneur	V-30
V.2.8 Activité d'autoconservation	V-30
V.3 Incidents	V-31
V.3.1 Chiffres clés	V-31
V.3.2 Répartition des incidents par étape du processus	V-31
V.3.3 Répartition des incidents selon la typologie	V-32
V.3.4 Gravité / Conséquences	V-40
V.3.5 Actions entreprises par le centre	V-42
V.3.6 Activité de don	V-42
V.3.7 Activité d'autoconservation	V-43
V.4. Répartitions des déclarations par région	V-44

VI. BILAN DES ACTIONS 2016	VI-47
VI.1 Appui par le groupe de travail AMP vigilance	VI-47
VI.2 Thématique « risques cardio-vasculaire »	VI-47
VI.3 Sécurisation des récipients cryogéniques	VI-48
VI.5 Evolutions de l’outil AMP Vigie	VI-49
VI.6 Participation au développement du futur portail des vigilances	VI-49
VI.7 Participation aux systèmes de vigilance sanitaire	VI-49
VI.8 Formation – Information	VI-50
VI.9 Alertes épidémiologiques liées aux nouveaux risques infectieux	VI-50
VII. PERSPECTIVES POUR LES ANNEES 2017 ET 2018	VII-52
VIII. GLOSSAIRE	VIII-54
IX. ANNEXES	55

I. Introduction

L'AMP vigilance, mise en place en 2008, est organisée selon des modalités précisées par des décrets¹ qui transposent notamment dans le droit national les directives sur les tissus et les cellules².

L'AMP vigilance est une vigilance complexe portant à la fois sur les risques liés au prélèvement, à la conservation et à l'utilisation des produits issus du corps humain (gamètes, embryons et tissus germinaux) et sur les effets indésirables observés chez les donneurs(es), les personnes ayant recours à l'AMP ou les enfants en étant issues.

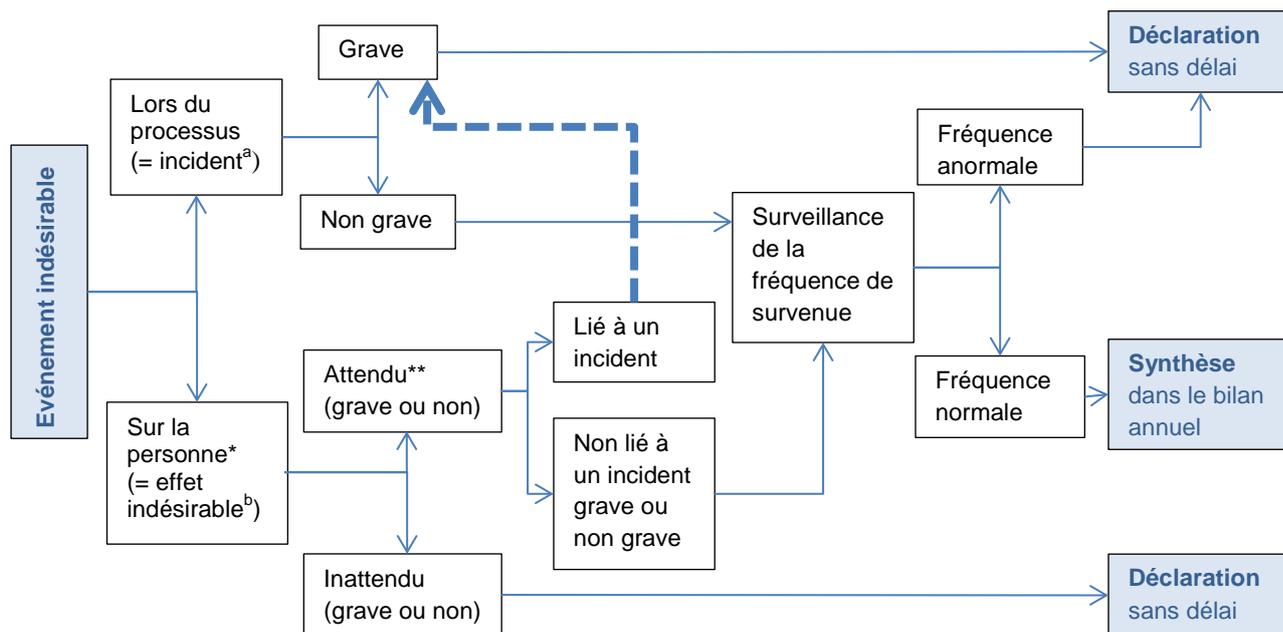
Depuis le 1er décembre 2016 et en application de la loi de modernisation de notre système de santé, le champ initial de l'AMP vigilance a été modifié avec la publication du décret n°2016-1206 (cf. Annexe I). En effet, à la déclaration sans délai de tous les événements indésirables succèdera progressivement un dispositif associant à la fois une surveillance par les professionnels de santé de la fréquence de survenue des « effets indésirables attendus » (également dénommés aléas thérapeutiques) et une déclaration sans délai des effets indésirables inattendus, des incidents graves et de toute fréquence anormalement élevée d'effets indésirables attendus ou d'incidents non graves.

D'une façon générale, les bénéfices attendus d'un acte d'AMP sont importants dans le traitement de l'infertilité médicale des couples ou dans la prise en charge de la préservation de la fertilité des patients mais ils peuvent s'accompagner en contrepartie d'effets indésirables. Certains d'entre eux sont des événements « attendus », considérés comme des aléas thérapeutiques inévitables en l'état actuel des pratiques. Ils doivent néanmoins faire l'objet d'une surveillance afin de s'assurer que leur fréquence de survenue ne remet pas en question la balance bénéfique/risques de la population traitée. D'autres événements ont un caractère inattendu soit parce qu'ils sont liés à des erreurs ou à des accidents lors de la prise en charge du patient ou du couple, soit parce qu'ils se distinguent des événements « attendus » par leur nature, leur évolution ou leur gravité, soit encore parce qu'au regard de la personne traitée, ils apparaissent non acceptables. C'est l'ensemble de ces cas de figure (surveillance des événements « attendus », déclaration des incidents graves et des effets indésirables « inattendus ») qui constitue le socle de l'AMP vigilance.

Ce dispositif est résumé dans la figure ci-après.

¹ 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 et décret 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif aux dispositifs de biovigilance et d'AMP vigilance.

² Directive 2006/86/CE du 24 octobre 2006 de la Commission portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences de traçabilité, la notification des réactions et incidents indésirables graves, (...) des tissus et cellules d'origine humaine.



* : La personne représentée, selon le cas, le donneur ou le patient ou la personne issue d'un acte d'AMP.

** : En l'absence de publication par l'Agence de la biomédecine de référentiels, listant par indication thérapeutique, les effets indésirables attendus, tout effet indésirable devra être considéré comme « inattendu » et faire l'objet d'un signalement à son correspondant local d'AMP vigilance (CLA) afin qu'il le déclare immédiatement.

^a : Définitions des incidents : accident ou erreur susceptible d'engendrer un effet indésirable, un défaut de qualité ou de sécurité des gamètes, tissus germinaux ou embryons ou une perte de ces éléments. Sont considérés comme graves, les incidents susceptibles d'engendrer un effet indésirable grave ou inattendu, une erreur d'attribution des gamètes, tissus germinaux ou embryons et une perte importante des mêmes éléments au cours de la tentative d'AMP ainsi que toute fréquence anormalement élevée de survenue d'incidents ou d'effets indésirables attendus.

^b : Définitions des effets indésirables : réaction nocive liée ou susceptible d'être liée aux gamètes, tissus germinaux ou embryons ou aux activités d'AMP. Sont considérés comme graves les effets indésirables ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger, entraîné une invalidité ou une incapacité ou provoqué ou prolongé une hospitalisation ou tout autre état morbide. Sont considérés comme inattendus (ou inacceptables) les effets indésirables graves ou non graves dont la nature, la sévérité ou l'évolution n'est pas attendue au regard des référentiels de l'Agence de la biomédecine ou compte tenu de l'état de santé du donneur, du patient ou de la personne issue d'un acte d'AMP concernés.

Cette clarification du champ permettra de prendre en considération la part de risque inhérente aux activités de prélèvement ou d'insémination/transfert/greffe des éléments issus du corps humain couverts par l'AMP vigilance tout en conservant la réactivité nécessaire à la mise en place de mesures correctives lors de l'observation d'événements inacceptables en matière de santé publique ou au regard de la prise en charge individuelle du donneur ou du patient concerné.

II. Chiffres clés

II.1 Activité d'AMP de 2012 à 2015

Les chiffres clés relatifs à l'évolution de l'activité d'AMP de 2012 à 2015 sont présentés dans le tableau AMPV1.

Tableau AMPV1. Résumé de l'activité d'AMP de 2012 à 2015

	2012	2013	2014	2015
Nombre de centres
Nombre de laboratoires d'AMP*	96	100	93	93 ^a
Nombre de centres clinico-biologiques*	103	102	101	102 ^b
Nombre total d'inséminations artificielles	58478	57352	56468	54167
Inséminations intra-utérines intraconjugales	54390	53555	52731	50714
Inséminations intra-utérines avec sperme de donneur	3870	3677	3618	3294
Inséminations intra-cervicales avec sperme de donneur	218	120	119	159
Nombre total de tentatives réalisées en fécondation in vitro (FIV hors ICSI, ICSI, TEC)	84140	85419	87305	91088
• Selon l'origine des gamètes et des embryons (quelle que soit la technique de FIV)				
Intraconjugal	81304	82474	84310	88112
Don de spermatozoïdes	1641	1602	1613	1563
Accueil d'embryons	135	199	141	145
Don d'ovocytes	1060	1144	1241	1268
• Selon les techniques (quelle que soit l'origine des gamètes et des embryons)				
FIV hors ICSI	21478	21590	20717	20551
ICSI	40582	40774	41172	41679
TEC	22080	23055	25416	28858
Nombre total de tentatives**	142618	142771	143773	145255

^a 3 laboratoires parmi les 93 n'ont pas réalisé d'insémination artificielle : 2 ont eu une activité de prélèvement de spermatozoïdes en vue d'une AMP et 1 a déclaré une activité de conservation et mise à disposition de spermatozoïdes en vue d'un don

^b Parmi les 102 centres, 1 centre a eu pour seule activité, le prélèvement, le recueil, la préparation, la conservation et la mise à disposition d'ovocytes et de sperme dans le cadre du don

* 1 centre clinico-biologique en 2012, 2 laboratoires d'insémination artificielle en 2014 et 1 centre clinico-biologique en 2014 n'ont pas transmis leur rapport d'activité

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

II.2 Déclarations d'AMP vigilance de 2016

Le nombre de déclarations et de centres déclarants semble s'être stabilisé ces dernières années avec près de 500 déclarations pour en moyenne 85 centres déclarants (2012-2016).

Le nombre moyen de déclarations par centre sur ces 5 années reste également stable avec 6 déclarations par an. L'évolution des chiffres clés relatifs à l'AMP vigilance est représentée dans le

tableau AMPV2.

Tableau AMPV2. Chiffres clés - déclarations d'AMP vigilance

	2012	2013	2014	2015	2016
Déclarations	477	469	558	489	477
Centres	84	86	87	82	84
Evènements	477	469	559	491	479
• Effets indésirables	387	362	422	364	379
• Incidents	90	107	135	123	96
• Effets indésirables et incidents liés	0	0	1	2	2
Délai moyen de déclaration (jours)	86	66	68	53	85
Délai médian de déclarations (jours)	48	36	40	27	41
Fréquence des événements graves	84,3%	76,1%	80,1%	76,5%	88,5%
Fréquence des effets indésirables graves	94,1%	91,7%	92,4%	93,2%	96,9%
Fréquence des incidents graves	41,6%	23,4%	41,2%	28,0%	56,1%
Déclarations saisies en ligne	84,7%	91,5%	94,7%	96,7%	95,4%
Nombre moyen de déclarations par centre	6	5	6	6	6

III. Méthodologie

➤ Contrôle qualité des données

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

Les données considérées comme incomplètes ou ambiguës sont retournées aux centres d'AMP en leur demandant d'effectuer les corrections directement dans l'application AMP Vigie. Au moment du « gel » de la base le 1^{er} mars 2017, une liste des erreurs et des données manquantes persistantes a été établie.

A la date du « gel » de la base, sur 154 messages d'erreurs, 52 données incomplètes ou ambiguës avaient été corrigées par les centres d'AMP.

➤ Révision des données

Ce rapport présente les données des 5 dernières années. Elles sont révisées une fois par an (à chaque rapport annuel). Les données de déclarations exploitées dans ce rapport proviennent d'une extraction de la base arrêtée au 1^{er} mars 2017 (date liée au délai de corrections des données par les centres) mais concernent les données des fiches déclarées uniquement sur l'année 2016.

Ainsi, comme pour les années précédentes, toutes les créations et modifications de déclarations

concernant un événement constaté en 2016 (ou les années précédentes) mais intervenues au-delà de la date du « gel » de la base, ne sont pas prises en compte dans le présent rapport. Par contre, elles seront présentes dans le rapport 2017 ce qui explique que les données chiffrées sont susceptibles d'évoluer d'une année sur l'autre et sont considérées comme consolidées au bout de 2 ans.

➤ Estimation des indicateurs

Pour rappel, aucun renseignement chiffré des activités d'AMP en lien avec l'année concernée par le présent rapport de vigilance n'est demandé aux centres. En effet, afin de pouvoir évaluer l'efficacité des protocoles et techniques d'AMP, l'Agence de la biomédecine souhaite disposer du recul nécessaire à l'estimation des naissances et ne dispose en conséquence que des données d'activité³ de l'année antérieure à celle étudiée dans le présent rapport (soit ici, 2015). Aussi, dans ce rapport, les données d'activités, exprimée en "nombre d'actes d'AMP", sont uniquement fournies à visée informative et, en raison des temporalités et des finalités de recueil différentes, ne seront utilisées qu'avec réserve afin de disposer d'un dénominateur permettant d'une part d'estimer le taux de notification d'effets indésirables et d'autre part d'en suivre l'évolution au cours du temps. Ce nombre d'actes inclut les actes d'inséminations pour lesquels il y a très peu d'effets indésirables déclarés, ce qui peut de façon artificielle sous-estimer les taux.

Pour les années 2013, 2014 et 2015, les indicateurs ont été ajustés au vu de la consolidation des données (déclaratives et d'activités) et peuvent dorénavant être considérés comme validés.

Pour l'année 2016, il s'agit de taux non consolidés donnés à titre indicatif.

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

IV. Alertes européennes

La Commission européenne (CE) a développé avec les Etats Membres (EM), une plateforme relative aux alertes pour les tissus et cellules destinés à une application humaine. Les cellules concernées incluent les gamètes et donc les activités en AMP. Cette plateforme est dénommée RATC pour Rapid Alert system Tissues and Cells. Elle est opérationnelle depuis 2013. L'objectif de ce dispositif est de fournir aux autorités compétentes de l'union européenne et à la CE un système efficace d'échanges d'informations sur les mesures urgentes prises ou le cas échéant à prendre par les EM, afin d'assurer la sécurité des tissus et cellules humaines notamment pour les tissus et cellules faisant l'objet d'échanges intra-communautaires. Les principaux acteurs du système sont les autorités compétentes et la CE. Le type d'alertes qui doit être enregistré dans ce système concerne, principalement, les défauts de qualité ou de sécurité, les activités illégales et frauduleuses, les alertes épidémiologiques. Il concerne aussi d'autres types de notifications (rappels de lot, mesures préventives, conseils, etc.) provenant d'un autre secteur de la santé (ex : dispositif médical, sang, médicaments, organes,..) et pouvant avoir un impact

³ L'arrêté du 8 août 2008 fixe le contenu des rapports annuels d'activité dans le domaine de l'assistance médicale à la procréation

sur la qualité / sécurité des tissus et cellules. Ce système doit permettre à tous les Etats Membres de vérifier immédiatement s'ils sont affectés par l'événement.

Ces alertes n'entrent pas totalement dans le champ de la vigilance tel que défini dans la réglementation française et ceci pour deux raisons principales :

- D'une part, l'alerte en tant que telle doit suivre un circuit spécifique, plus adapté et plus réactif que celui de la vigilance. Ainsi, pour les défauts de qualité ou de sécurité des gamètes, ce circuit passe le plus souvent directement du centre clinico-biologique aux médecins en charge des patients concernés et pour les alertes épidémiologiques (Ex : circulation du virus Zika), le circuit implique l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en charge du bénéfice / risque des produits issus du corps humain, la cellule d'aide à la décision de la direction générale de la santé et le pôle qualité-sécurité de l'Agence de la biomédecine pour la gestion des risques a priori. L'alerte consiste à diffuser un message aux professionnels, les informant des zones concernées par l'épidémie et des mesures à prendre pour éviter la transmission aux patients de ces virus. L'AMP vigilance, comme l'ensemble des vigilances sur les produits de santé, intervient dans un second temps pour mettre en œuvre, le cas échéant, des mesures correctives s'il s'avérait que les recommandations étaient insuffisantes ;
- D'autre part, aucun élément probant n'a permis d'établir que les alertes en AMP mises en ligne dans le système RATC ont concerné, ou pourraient potentiellement concerner, une activité autorisée d'AMP (prélèvement, préparation, transfert ou insémination) réalisée sur le territoire national. Les alertes reçues via le dispositif RATC en 2016 ont toutes concerné la distribution directe de paillettes de spermes issues d'une banque danoise et la découverte secondaire de malformations congénitales possiblement en lien avec des anomalies génétiques. Néanmoins, en l'absence de données de traçabilité exploitable de ces gamètes importées illégalement sur le territoire français, aucune investigation n'a pu être menée sur le territoire national. Ce sujet avait déjà été abordé lors de réunions du groupe d'experts des autorités compétentes sur les produits d'origine humaine à la Commission européenne (CaSoHO). Ce groupe, auquel participe un représentant de l'Agence de la biomédecine, s'est de nouveau réuni les 9 et 10 juin 2016 à Bruxelles et l'autorité compétente danoise a indiqué œuvrer pour une modification législative destinée à interdire la distribution directe de paillettes de sperme pour privilégier une distribution auprès des professionnels de santé.

Néanmoins, comme initié dans le rapport 2015, il est important de faire figurer ces alertes dans le rapport d'AMP vigilance, afin d'avoir une vision plus large sur les risques (a priori et a posteriori) dans le domaine de l'AMP. Ces alertes sont résumées dans le tableau AMPV3 ci-après.

Tableau AMPV3. Alertes RATC en AMP

Alert reference	Date de déclaration	Description
DK-2016-61	08/01/2016	Détection d'une malformation cardiaque fœtale sans anomalie chromosomique associée
DK-2016-64	03/02/2016	Fœtus avec un syndrome XYY
DK-2016-65	04/02/2016	Enfant avec un déficit en adénosine désaminase
DK-2016-66	08/02/2016	Polykystose rénale
DK-2016-68	08/03/2016	Enfant avec dystrophie rétinienne
DK-2016-70	04/04/2016	Enfant avec des problèmes stomacaux non précisés
DK-2016-73	10/05/2016	Enfant avec un hypospadias et gonade primitive
DK-2016-75	17/06/2016	Enfant avec omphalocèle
DK-2016-77	26/07/2016	Fœtus avorté avec agénésie du corps calleux
DK-2016-78	01/08/2016	Enfant avec polydactylie isolée
DK-2016-79	24/08/2016	Fœtus avec 46 répétitions CGG sur le gène FMR1 (allèle de l'X fragile)
DK-2016-82	26/08/2016	Enfant avec talus valgus des 2 pieds
DK-2016-83	31/08/2016	Découverte d'une valve aortique bicuspide chez le donneur de sperme

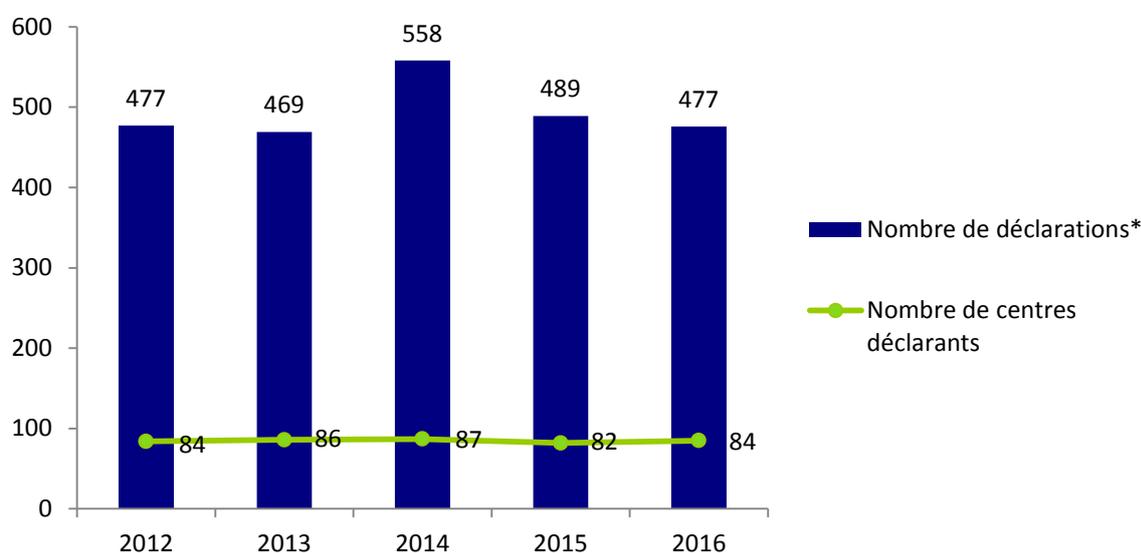
V. Bilan des déclarations d'AMP vigilance

V.1 Données générales

V.1.1 Evolution du nombre de déclarations et des délais de déclaration

Entre le 1er janvier 2016 et le 31 décembre 2016, l'Agence de la biomédecine a reçu 477 déclarations⁴ d'AMP vigilance provenant de 84 centres d'AMP (82 centres clinico-biologiques et 2 laboratoires d'insémination artificielle) (voir détail dans les chapitres V.2.3 et V.3.3). L'évolution du nombre de déclarations d'AMP vigilance et du nombre de centres déclarants est présentée dans la figure AMPV1.

Figure AMPV1. Evolution du nombre de déclarations d'AMP vigilance et du nombre de centres déclarants de 2012 à 2016



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

L'analyse du nombre de déclarations par année permet d'apprécier pour partie l'efficacité du dispositif mis en place. Le nombre de déclarations a pratiquement triplé depuis la mise en place du dispositif en 2008, et est relativement stable depuis 2012. Le pourcentage de centres d'AMP clinico-biologiques déclarants a légèrement augmenté passant de 78% en 2015 à 80% en 2016 (82/102). Pour les laboratoires d'insémination artificielle, le nombre de centres déclarants reste faible (2/93). Le nombre moyen de déclarations par centre en 2016 est de 6 ± 6 avec des extrêmes allant de 1 à 40 déclarations.

Depuis la mise en service de l'application AMP Vigie en 2010, on observe un recours croissant des centres d'AMP à cet outil de saisie. La proportion de déclarations faite en ligne sur AMP Vigie reste stable depuis quelques années aux alentours de 95 % des déclarations saisies directement dans l'outil

⁴ La date de déclaration correspond à l'envoi de la Partie A de la fiche de déclaration (déclaration immédiate)

par les centres. Il est prévu, en 2018, une simplification de la fiche de déclaration et une amélioration de l'ergonomie de l'application AMP Vigie qui devrait encore faciliter la déclaration.

Depuis 2012, tous les centres clinico-biologiques d'AMP et 12 centres d'insémination ont fait au moins une déclaration en AMP vigilance.

Concernant les délais de déclaration, le décret de novembre 2016 prévoit que les CLA déclarent les incidents et les effets indésirables sans délai à l'Agence de la biomédecine ce qui, en pratique, se traduit par un délai de déclaration ne devant pas excéder 48 heures pour les événements graves. Or, le délai moyen entre la déclaration faite à l'Agence de la biomédecine en 2016 et la date de constatation de l'événement indésirable est bien supérieur avec une moyenne de 85 jours [0-820⁵] \pm 113 jours et une médiane à 41 jours. Ce délai s'est allongé par rapport à l'année précédente (moyenne de 53 jours en 2015). En 2016, 14 événements indésirables ont été déclarés plus d'un an après la date de constatation de l'événement.

Bien que l'AMP vigilance ait une temporalité distincte de l'alerte et ne nécessite pas une réactivité 24h/24 et 7j/7, il convient de signaler rapidement (dans les 48 heures idéalement) au correspondant local les événements entrant dans le champ de la vigilance afin qu'il les déclare à l'Agence de la biomédecine. Ce délai court permet de disposer d'informations précises pour décrire les circonstances de survenue ou de découverte de l'événement et réunir tous les éléments nécessaires aux investigations à mener, le cas échéant, pour la mise en œuvre de mesures correctives. En 2016, force est de constater que ce délai n'est pas tenu et est même bien supérieur à celui de 2015. La déclaration est encore trop souvent adressée à l'Agence de la biomédecine soit lorsque les investigations sont terminées et ont permis d'apporter une conclusion sur les causes de l'événement indésirable soit en toute fin d'année lorsque les centres dressent leur bilan annuel des non-conformités. Aucune de ces deux situations ne répond pas aux exigences réglementaires et un effort des centres est à mener pour tendre vers une meilleure réactivité. La répartition et l'évolution du délai de déclaration depuis 2012 sont présentées dans le tableau AMPV4.

⁵ Il s'agissait d'un cas d'abcès ovarien survenu chez une patiente de 28 ans, greffée hépatique, au décours d'un transfert d'embryon congelé, neuf mois après la ponction, dans le cadre d'une FIV pour infertilité primaire liée à une endométriose stade IV.

Tableau AMPV4. Répartition des événements indésirables selon le délai entre la constatation et la déclaration de l'événement

Année de la déclaration	Délai*				Total
	≤ 1 mois**] 1 mois - 6 mois]] 6 mois - 12 mois]	≥ 12 mois	
2012	36,5%	49,9%	10,7%	2,9%	100% (477)
2013	45,4%	46,9%	6,8%	0,9%	100% (469)
2014	44,3%	46,9%	7,7%	1,1%	100% (559)
2015	54,8%	39,1%	4,5%	1,6%	100% (491)
2016	42,6%	42,3%	12,2%	2,9%	100% (479)

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

** 31 jours

En moyenne, l'Agence de la biomédecine a reçu 40 déclarations par mois, avec un pic de 54 déclarations en mars et de 131 déclarations en décembre. En 2016, un peu moins de la moitié des déclarations ont été envoyées dans le mois qui suit la constatation de l'événement indésirable et près de 15 % des déclarations ont été effectuées plus de 6 mois après la constatation de l'événement. L'ensemble des données chiffrées de 2012 à 2016, individualisées pour chaque centre, sont présentées dans le tableau AMPV5 ci-après.

Tableau AMPV5. Evolution du délai moyen de déclaration par centre de 2012 à 2016

	Nombre de déclarations					Délai moyen de déclaration (en jours)					Délai de déclaration (en jours)									
	2012	2013	2014	2015	2016	2012	2013	2014	2015	2016	2012		2013		2014		2015		2016	
											Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
0102B	.	1	16	16	16
0601_0601	.	1	2	2	.	.	49	77	8	.	.	.	49	49	65	89	4	11	.	.
0602_0608	6	1	.	1	5	70	79	.	20	69	18	209	79	79	.	.	20	20	7	187
0701_0701	6	4	3	2	2	134	81	8	29	4	23	277	26	209	3	12	23	34	2	6
0801B	.	.	4	3	2	.	.	12	13	133	2	26	0	28	109	156
0801_5103	2	4	.	.	.	49	24	.	.	.	33	65	1	67
1301_1301	21	12	3	8	7	103	37	13	16	10	0	265	0	214	3	32	3	44	6	22
1303_1303	16	14	9	9	13	35	64	53	60	56	1	91	1	117	7	110	6	186	11	401
1305_1305	32	26	32	24	40	81	45	81	44	73	0	798	8	90	7	184	8	91	15	671
1306_1306	.	3	165	68	345
1401_1401	9	10	11	5	11	19	266	40	133	48	4	108	6	681	0	119	3	480	1	168
1701_1701	2	2	.	1	1	86	62	.	100	41	48	123	49	75	.	.	100	100	41	41
1703B	1	51	51	51
2001B	.	1	0	0	0
2101_2101	23	25	40	29	19	59	39	31	30	20	11	143	12	114	2	103	9	83	4	50
2402_2402	.	1	1	.	.	.	25	7	25	25	7	7
2502_2502	1	1	2	3	4	35	27	160	61	150	35	35	27	27	139	180	8	160	34	237
2503_2503	8	8	11	7	7	44	60	9	31	41	0	132	0	227	0	22	0	62	4	213
2801_2801	6	10	5	2	2	100	59	80	114	203	8	297	11	116	37	174	93	135	150	255
2901_2901	4	3	4	5	7	69	31	155	106	77	6	157	26	39	55	336	0	342	11	286
2902_2902	.	.	6	.	1	.	.	104	.	38	50	169	.	.	38	38
3001_3001	1	3	8	4	6	29	24	96	99	72	29	29	0	55	16	260	37	158	18	153
3101_3101	7	12	9	8	8	21	13	22	18	9	0	65	2	38	1	140	1	69	1	30
3102_3102	.	.	5	2	3	.	.	69	141	141	8	160	67	214	79	248

	Nombre de déclarations					Délai moyen de déclaration (en jours)					Délai de déclaration (en jours)									
	2012	2013	2014	2015	2016	2012	2013	2014	2015	2016	2012		2013		2014		2015		2016	
											Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
3102_3103	.	.	1	69	69	69
3104_3103	.	.	6	150	58	240
3302_3302	20	11	11	4	15	209	113	107	22	133	8	492	16	276	19	317	2	45	0	484
3303_3303	7	5	7	7	6	64	53	85	72	55	36	162	1	145	13	175	13	168	14	106
3304B	.	2	.	1	1	.	473	.	0	45	.	.	29	917	.	.	0	0	45	45
3401_3401	6	9	12	8	13	54	84	73	92	79	8	84	14	177	15	226	10	325	31	191
3404_3404	1	9	19	9	4	434	137	149	161	187	434	434	62	365	71	303	50	323	47	258
3501_3501	1	1	.	2	1	17	50	.	14	46	17	17	50	50	.	.	2	26	46	46
3502_3502	4	.	.	7	10	179	.	.	46	80	2	468	8	82	17	221
3701_3701	8	5	8	9	1	46	38	51	39	15	12	67	19	97	18	104	7	68	15	15
3702_3702	.	1	2	.	2	.	31	62	.	49	.	.	31	31	45	79	.	.	48	49
3801_3801	1	.	2	4	3	7	.	6	103	183	7	7	.	.	4	7	27	195	9	302
3802_3802	.	10	1	.	5	.	96	219	.	221	.	.	2	329	219	219	.	.	157	319
4201_4201	7	5	11	1	13	29	99	92	154	211	6	63	17	268	13	162	154	154	2	487
4401_4401	2	35	22	48
4402_4402	3	5	12	6	3	74	95	39	85	142	58	86	10	133	10	80	19	190	103	203
4405_4405	10	10	10	3	1	53	117	48	94	37	18	96	12	227	3	136	49	135	37	37
4503_4503	3	7	2	3	5	26	39	25	39	28	17	33	26	76	15	34	15	61	15	40
4901_4901	2	11	16	18	12	7	50	24	35	66	7	7	0	280	0	122	0	256	0	546
4904B	1	9	9	9
5001_5001	4	2	1	5	4	83	5	13	6	6	0	169	2	7	13	13	0	25	0	19
5101_5101	1	4	2	5	2	173	62	20	32	45	173	173	6	118	17	23	11	52	35	54
5102_5103	.	4	7	2	2	.	156	108	58	23	.	.	11	288	45	250	32	84	15	30
5401_5401	4	.	4	3	.	135	.	129	198	.	39	241	.	.	34	251	56	341	.	.
5403_5403	1	.	1	.	1	12	.	43	.	20	12	12	.	.	43	43	.	.	20	20

	Nombre de déclarations					Délai moyen de déclaration (en jours)					Délai de déclaration (en jours)									
	2012	2013	2014	2015	2016	2012	2013	2014	2015	2016	2012		2013		2014		2015		2016	
											Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
5601_5602	.	2	3	2	2	.	58	37	43	95	.	.	48	68	32	42	37	48	14	175
5707_5707	6	2	2	3	1	87	47	14	110	17	6	255	30	63	7	20	27	175	17	17
5901_5901	2	1	.	.	15	91	129	.	.	260	71	110	129	129	44	412
5902_5902	7	4	1	5	1	80	66	43	90	42	25	173	28	137	43	43	9	230	42	42
5910_5910	1	38	38	38
6001_6001	1	7	6	10	11	37	18	88	17	182	37	37	6	43	12	256	6	30	19	360
6201_6202	.	2	6	4	1	.	107	116	151	123	.	.	11	203	35	199	17	289	123	123
6204_6204	5	4	2	5	2	9	8	17	8	22	0	16	2	13	8	25	2	17	8	35
6208_6208	3	4	7	1	8	53	160	107	93	194	46	60	12	320	3	245	93	93	96	387
6301_6301	5	.	.	1	.	54	.	.	27	.	30	118	27	27	.	.
6302_6302	2	.	1	1	1	23	.	62	4	125	4	42	.	.	62	62	4	4	125	125
6403_6403	2	4	4	3	1	65	111	54	42	71	11	119	31	241	16	105	16	65	71	71
6404_6404	.	1	85	85	85
6405_6405	3	3	3	6	1	84	69	43	28	157	59	113	28	122	18	56	8	59	157	157
6602_6603	.	3	1	.	.	.	101	41	34	230	41	41
6701_6701	19	15	13	6	11	157	68	54	71	78	6	393	9	126	7	178	0	304	7	224
6706B	.	.	.	1	1	1	1	.	.
6802_6802	8	4	5	7	2	83	46	176	54	52	17	222	27	65	77	233	18	118	26	77
6805B	1	1	.	.	.	1	1	.	.	.	1	1	1	1
6901_6901	5	73	17	141
6902_6902	7	9	11	14	9	49	27	87	9	12	6	98	1	137	3	565	1	40	0	51
6903_6903	5	10	2	7	3	1	2	33	4	4	0	2	0	5	12	54	0	25	3	4
6904_6904	2	63	32	94
7201_7201	1	3	5	7	4	9	27	29	101	14	9	9	8	53	20	42	7	223	8	18
7403B	.	.	1	15	15	15

	Nombre de déclarations					Délai moyen de déclaration (en jours)					Délai de déclaration (en jours)									
	2012	2013	2014	2015	2016	2012	2013	2014	2015	2016	2012		2013		2014		2015		2016	
											Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
7405_7405	2	6	4	2	.	8	72	23	103	.	6	10	2	365	5	65	41	164	.	.
7405_7505	6	39	6	70
7501_7501	11	4	10	19	18	52	44	58	44	28	13	116	4	69	0	171	11	91	1	91
7503_7503	8	7	4	6	6	81	115	39	43	33	11	151	4	250	20	79	27	72	11	53
7505_7505	11	4	5	10	10	179	61	196	78	82	10	353	19	113	29	317	53	114	5	161
7506_7506	2	62	48	75
7507_7525	3	1	.	3	3	4	65	.	23	8	1	5	65	65	.	.	8	46	3	13
7509_7509	5	6	6	1	6	49	73	78	24	158	10	126	24	104	13	225	24	24	1	820
7511B	.	.	1	33	33	33
7511_7511	11	10	7	1	2	247	88	159	85	167	30	494	13	237	1	336	85	85	65	268
7516_7526	1	2	1	1	10	61	27	1	7	295	61	61	13	41	1	1	7	7	4	612
7601_7601	1	.	6	4	13	185	.	299	46	101	185	185	.	.	55	656	8	84	27	219
7602_7603	8	.	18	8	5	89	.	47	50	32	32	142	.	.	1	169	21	90	10	64
7604_7604	5	8	3	2	1	13	9	16	12	1	1	49	1	20	14	18	4	20	1	1
7701B	.	1	6	6	6
7801_7801	4	2	3	2	.	127	64	55	50	.	0	303	57	70	29	75	50	50	.	.
7803_7803	3	1	2	1	3	174	41	170	18	128	127	211	41	41	57	283	18	18	82	210
8003_8002	.	2	1	4	4	.	215	79	238	91	.	.	83	346	79	79	103	406	51	125
8004_8004	1	.	11	8	7	2	.	38	29	71	2	2	.	.	6	124	0	60	15	142
8101B	.	.	1	13	13	13
8302_8305	3	1	3	.	2	33	17	47	.	120	8	50	17	17	23	87	.	.	31	208
8402_8402	.	3	.	.	2	.	101	.	.	120	.	.	28	155	102	138
8502_8502	.	.	1	4	1	.	.	37	10	13	37	37	2	13	13	13
8601_8601	8	236	64	552
8703_8703	11	17	7	17	7	1	12	15	8	17	0	5	0	35	5	24	0	75	0	49

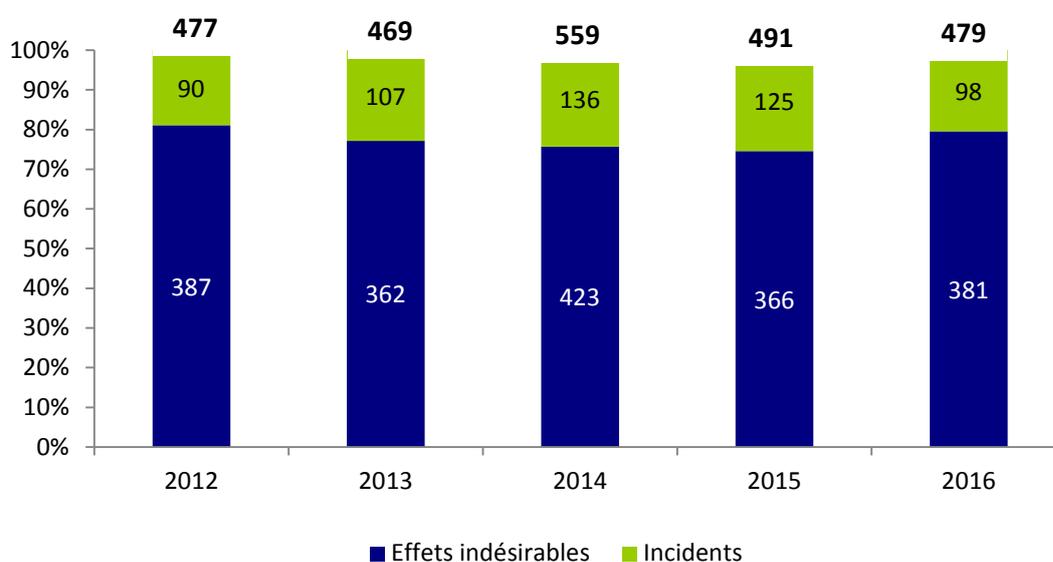
	Nombre de déclarations					Délai moyen de déclaration (en jours)					Délai de déclaration (en jours)									
											2012		2013		2014		2015		2016	
	2012	2013	2014	2015	2016	2012	2013	2014	2015	2016	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
8802_8802	.	1	2	.	.	.	84	52	84	84	37	66
9201_9201	12	8	14	15	9	58	44	20	32	23	4	185	8	128	5	42	9	70	8	56
9203_9203	4	12	10	15	7	173	104	19	37	35	35	287	14	222	5	46	5	183	8	91
9204_9204	1	6	1	6	6	20	85	25	70	39	20	20	36	119	25	25	45	93	3	160
9205_9205	3	9	10	15	8	41	42	4	10	29	12	98	3	125	0	18	0	59	6	90
9213_9213	3	1	1	4	.	41	85	166	20	.	23	72	85	85	166	166	6	32	.	.
9301_9301	2	4	8	7	4	19	36	71	68	24	11	27	6	99	0	333	0	366	4	68
9303_9303	3	2	.	1	.	30	17	.	21	.	8	73	15	18	.	.	21	21	.	.
9304_7527	1	6	6	6
9305_9305	1	1	6	1	.	140	101	94	46	.	140	140	101	101	4	215	46	46	.	.
9402_9402	.	3	2	.	1	.	209	157	.	232	.	.	120	288	83	230	.	.	232	232
9404_9404	7	5	8	2	4	78	40	36	30	25	9	134	12	62	5	83	15	44	14	39
9502_9502	14	13	18	28	6	42	12	97	104	11	8	110	5	33	6	243	3	524	6	17
9703_9703	.	2	.	.	1	.	100	.	.	700	.	.	91	108	700	700
9704_9704	11	3	9	3	2	239	21	68	12	100	3	601	4	49	2	190	5	18	92	107
9705_9705	1	.	1	1	2	52	.	19	27	8	52	52	.	.	19	19	27	27	1	15
9707_9707	2	2	1	3	4	8	5	3	157	84	2	13	3	7	3	3	56	324	17	184

V.1.2 Effets indésirables et incidents

Les 477 déclarations d'AMP vigilance sont réparties en 381 effets indésirables et en 98 incidents. Ces 477 déclarations correspondaient à 479 événements indésirables car 2 déclarations concernaient à la fois un incident et un effet indésirable liés.

L'évolution du nombre d'effets indésirables et d'incidents de 2012 à 2016 est représentée à la figure AMPV2.

Figure AMPV2. Evolution du nombre d'effets indésirables et d'incidents de 2012 à 2016



Ce graphique met en évidence que la proportion d'effets indésirables par rapport aux incidents reste stable depuis 2012, avec environ 3/4 d'effets indésirables et 1/4 d'incidents.

La proportion d'événements graves déclarés est de 88,5% en 2016, ce qui est plus élevée que l'année précédente, avec une part plus importante d'effets indésirables graves que d'incidents graves. La tendance observée depuis plusieurs années consistant à déclarer davantage d'incidents non graves que d'incidents graves s'est inversée et correspond aux attentes de la nouvelle réglementation.

V.1.3 Déclarations d'AMP vigilance et type d'activité

Lors de la déclaration à l'Agence de la biomédecine, le CLA doit renseigner le type d'activité concerné par l'événement, c'est-à-dire s'il s'agit d'AMP, d'autoconservation ou de don. L'activité d'AMP est subdivisée en 4 catégories : AMP "intraconjugale", AMP "en contexte viral", AMP "avec don" et AMP avec "diagnostic préimplantatoire (DPI)". L'activité "Don" concerne un événement indésirable chez un

ou des donneurs anonymes de gamètes. La répartition des événements indésirables selon le type d'activité est présentée dans le tableau AMPV6.

Tableau AMPV6. Répartition des événements indésirables selon le type d'activité¹

		2014	2015	2016
AMP		541	472	461
Intraconjugale	Insémination	16	12	14
	FIV / ICSI	472	403	406
	TEC	25	18	20
	Non renseigné	23	21	20
En contexte viral	Insémination	4	1	1
	FIV / ICSI	8	6	11
	TEC	3	0	3
	Non renseigné	2	1	0
Avec don ⁴	Insémination	5	1	1
	FIV / ICSI	13	11	9
	TEC	3	2	4
	Non renseigné	1	1	0
DPI		9	8	11
Type d'AMP non renseigné		12	14	3
Autoconservation		15	17	15
Don⁵		5	7	6
Total (événements)		559	491²	479³

¹ Une déclaration d'incident ou d'effet indésirable peut concerner plusieurs activités.

² En 2015, 3 incidents concernent à la fois les activités d'AMP et d'autoconservation et 1 incident concerne à la fois les activités d'AMP, d'autoconservation et de don.

³ En 2016, 1 incident concerne à la fois les activités d'AMP et d'autoconservation et 1 incident concerne à la fois les trois activités.

⁴ Les événements concernent le « receveur »

⁵ Les événements concernent le « donneur »

Comme chaque année, la plupart des déclarations (96,2%) concerne essentiellement l'activité d'ICSI ou de FIV intraconjugale.

Une part relativement modeste du nombre de déclarations concerne l'activité d'insémination (intraconjugale, en contexte viral ou avec don), comparativement au nombre important d'actes réalisés. Cela pourrait s'expliquer par le fait qu'il y a moins de gestes à risque pour cette activité, que la stimulation ovarienne des patientes, qui est moins forte, entraîne moins d'hyperstimulations et enfin qu'une partie des inséminations étant réalisée chez les gynécologues en cabinet libéral, les événements indésirables sont a priori peu déclarés. Le développement d'un portail des vigilances (voir chapitre VI – Bilan des autres actions 2016) permettra la déclaration directe des événements indésirables par les professionnels exerçant en dehors d'un établissement de santé et ne disposant pas d'une CLA. Cette possibilité pourrait favoriser à terme la remontée d'information de vigilance concernant cette activité.

V.1.4 Actions entreprises par le centre

Globalement, 38 % des déclarations (183/477), ont donné lieu à un signalement à une autre vigilance ou à la mise en place de mesures correctives concernant l'organisation.

Dans plus de la moitié des cas le signalement à une autre vigilance a été effectué par le centre. L'Agence de la biomédecine a transmis 8 déclarations à une autre vigilance dont 5 en matériovigilance et 3 en pharmacovigilance.

Ces transmissions à d'autres vigilances représentent 22 % des déclarations, ce qui reflète la dimension transversale importante de l'AMP vigilance et souligne l'implication importante de l'Agence de la biomédecine dans la mise en œuvre au niveau national ou au niveau de l'établissement d'une coordination avec les autres systèmes de vigilance.

Concernant les mesures correctives, un peu moins de 20% des déclarations ont abouti à la mise en œuvre de mesures de minimisation des risques. Ce taux relativement faible souligne l'importance de développer un outil pédagogique afin que l'acte déclaratif dépasse la seule notification administrative pour devenir un réel acteur de l'amélioration des pratiques à l'échelon local.

V.2 Effets indésirables

V.2.1 Chiffres clés

Les chiffres clés relatifs aux effets indésirables déclarés en 2016 sont représentés dans le tableau AMPV7 ci-après.

Tableau AMPV7. Chiffres clés sur les effets indésirables déclarés en 2016

	Effets indésirables
Nombre total	381
Nombre d'effets indésirables graves ¹	369
Pourcentage des effets indésirables graves	96,9%
Activités concernées	.
. AMP	374
. Don	4
. Autoconservation	3

¹ Effets indésirables entraînant la mort ou mettant la vie en danger, entraînant une invalidité ou une incapacité, provoquant ou prolongeant une hospitalisation ou tout autre état morbide ou susceptibles de se reproduire chez un ou plusieurs donneurs ou personnes qui ont recours à l'AMP.

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

L'évolution du nombre de déclarations d'effets indésirables selon les classes d'activité (AMP, Autoconservation, Don) est présentée dans le tableau AMPV8 ci-dessous.

Tableau AMPV8. Evolution du nombre de déclarations d'effets indésirables selon les classes d'activité (AMP, Autoconservation, Don)

Activité	2014		2015		2016
	Nombre d'actes d'AMP ^(a)	Nombre d'effets indésirables	Nombre d'actes d'AMP ^(a)	Nombre d'effets indésirables	Nombre d'effets indésirables
AMP	143773	420	145255	357	374
Inséminations	56468	6	54167	6	7
Fécondations (FIV, ICSI)	61889	386	62230	326	344
TEC	25416	5	28858	7	8
DPI	939	6	1170	6	9

	2014		2015		2016
Type d'AMP non renseigné	0	19	0	12	6
Autoconservations	11639	1	12269	3	3
Préservation de la fertilité ^(b)	5313	.	5893	.	.
En cours d'AMP ^(c)	6326	.	6376	.	.
Dons (gestion des donneurs)	742	2	795	6	4
Donneurs de spermés	242	0	255	0	0
Donneuses d'ovocytes	500	2	540	6	4

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

(b) Il s'agit des nouvelles autoconservations de spermatozoïdes réalisées dans l'année (en nombre de patients)

(c) Il s'agit des nouvelles autoconservations de l'année (en nombre de patients). Les autoconservations concernent les tissus germinaux quel qu'il soit (spermatozoïdes, ovocytes, tissus testiculaires et ovariens)

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

- Activité d'AMP : en moyenne, au niveau national, si on rapporte le nombre d'effets indésirables déclarés à l'activité, on obtient un indicateur de 2,92 effets indésirables déclarés pour 1000 actes d'AMP en 2014, de 2,46‰ en 2015 et de 2,57‰ en 2016 (rapporté à l'activité de 2015).
- Activité d'autoconservation : le taux de notification d'effets indésirables rapportés à l'activité nationale reste particulièrement bas (nul ou proche de zéro), en raison du très faible nombre d'effets indésirables déclaré.
- Activité de don : en moyenne, au niveau national, si on rapporte à l'activité de prélèvement les effets indésirables déclarés lors d'un don d'ovocytes, on obtient un indicateur de 0,4 effets indésirables pour 100 donneuses en 2014, de 1,1% en 2015 et de 0,7% en 2016. Il convient de rappeler que la survenue d'effets indésirables dans le cadre d'un don est d'autant moins acceptable que cet acte ne confère à la donneuse aucun bénéfice individuel direct. Ainsi une bonne maîtrise des risques par le centre doit permettre de limiter au maximum la survenue de ces effets indésirables. Ces taux sont à comparer aux données de la littérature internationale^f qui font mention de la survenue de complications sévères allant de 0,11% à 1,03% avec une moyenne à 0,7% et de complications mineures (ayant justifié une consultation médicale) pouvant aller jusqu'à 8,5%. L'ensemble des

^f Complications related to ovarian stimulation and oocyte retrieval in 4052 oocyte donor cycles. D. Bodri, J.J. Guillén, A. Polo *et al* – Reproductive BioMedicine Online, Vol. 17 n°2, 2008, 137-243.

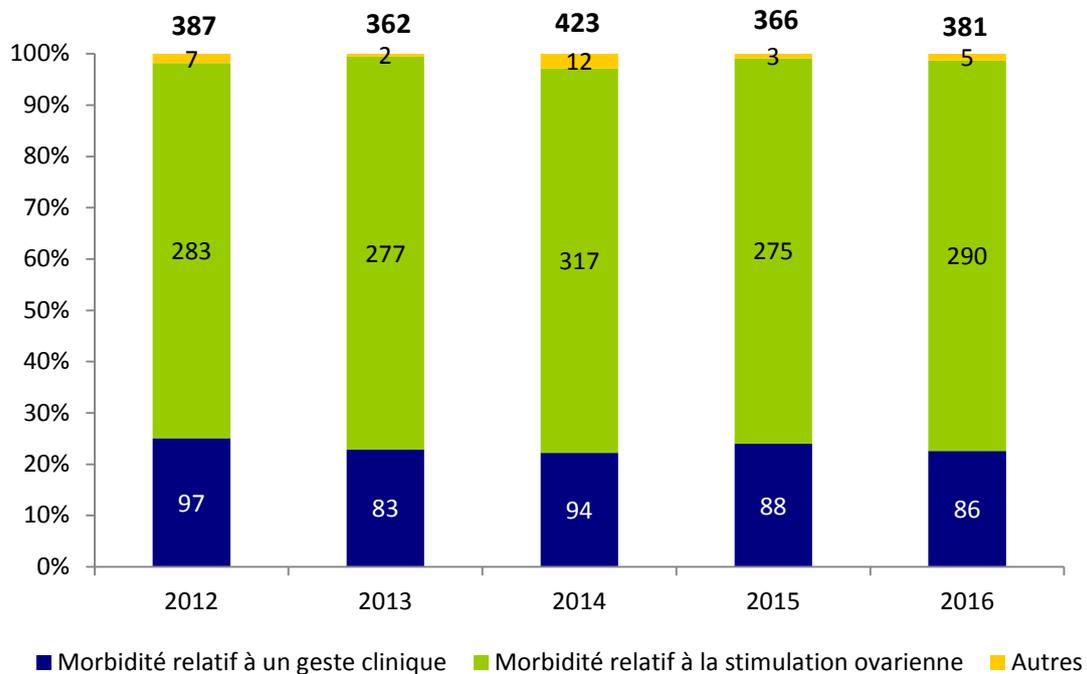
The incidence of both serious and minor complications in young women undergoing oocyte donation. K.N. Maxwell, I.N. Cholst and Z. Rosenwaks – Fertility and Sterility, Vol. 90 n°6, 2008, 2165-2171.

effets indésirables observés chez les donneuses prélevées sur le territoire national est présenté au chapitre V.2.7.

V.2.3 Répartition des effets indésirables selon la typologie

Pour l'année 2016, parmi les 381 effets indésirables déclarés : 290 (76%) concernent la stimulation ovarienne, 86 (23%) concernent un geste clinique lors de l'AMP (inséminations, ponctions, transferts), et 5 (1,3%) sont classés comme « autres ». L'évolution du nombre d'effets indésirables selon la typologie est présentée à la figure AMPV3.

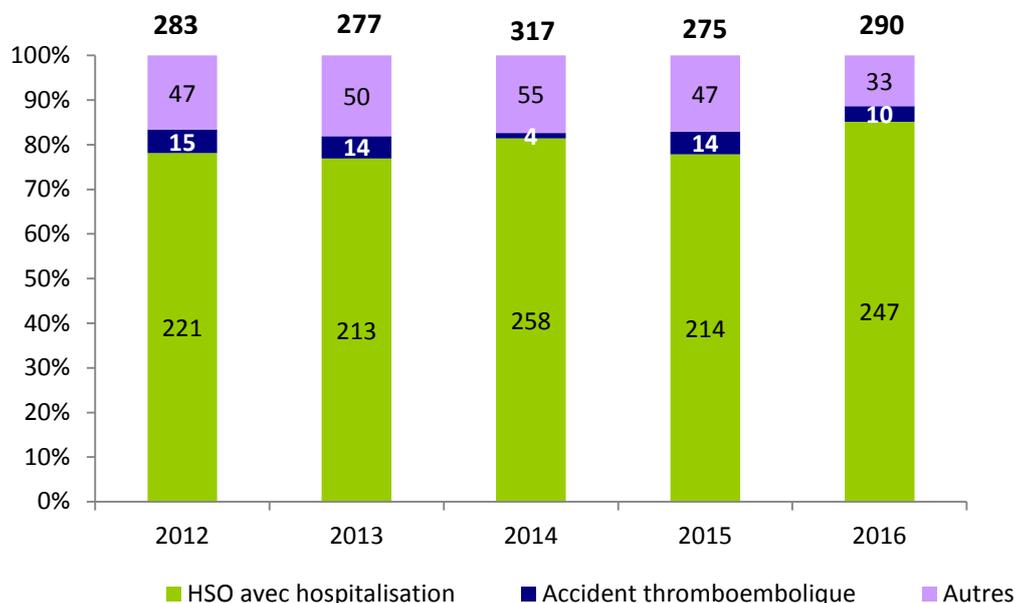
Figure AMPV3. Evolution du nombre d'effets indésirables de 2012 à 2016



V.2.3.1 Effets indésirables relatifs à la stimulation ovarienne

En 2016, 76% des effets indésirables rapportés concernent des événements relatifs à la stimulation ovarienne (n = 290) dont 97% sont graves. L'évolution de la répartition des effets indésirables relatifs à la stimulation ovarienne entre 2012 et 2016 est présentée à la figure AMPV4.

Figure AMPV4. Evolution de la répartition des effets indésirables relatifs à la stimulation ovarienne de 2012 à 2016



Ces effets indésirables sont le plus souvent des syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères avec hospitalisation d'au moins 24 heures (247/290 soit 85%). L'évolution au cours du temps montre une légère augmentation du nombre et de la proportion d'HSO avec hospitalisation déclarées en 2016 (+15% par rapport à 2015). La part importante de ces déclarations a motivé la mise en ligne d'un outil d'évaluation des pratiques professionnelles par l'Agence de la biomédecine (<https://www.eppshos.org/>) dès 2012. Une sensibilisation sur son utilisation sera faite auprès des centres ayant une forte proportion d'HSO. Par ailleurs, une réflexion sera menée pour envisager, en lien avec la Haute Autorité de Santé, l'élaboration de recommandations concernant la stimulation en AMP.

Dix cas d'accidents thromboemboliques, associés pour 3 d'entre eux à un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère, ont été rapportés par 9 centres d'AMP chez des femmes âgées en moyenne de 33 ans \pm 4 ans [27-40]. Ces 10 cas sont répartis en :

- 6 embolies pulmonaires ;
- 1 thrombose du membre supérieur ;
- 1 accident ischémique transitoire ;
- 1 accident vasculaire cérébral;
- 1 douleur dans le bras gauche et douleurs thoraciques – doute sur embolie pulmonaire (non confirmée)

En décembre 2016, un focus sur les risques thromboemboliques artériels a été fait dans la lettre d'information « AMP Vigilance'infos » afin de sensibiliser les professionnels sur l'importance de

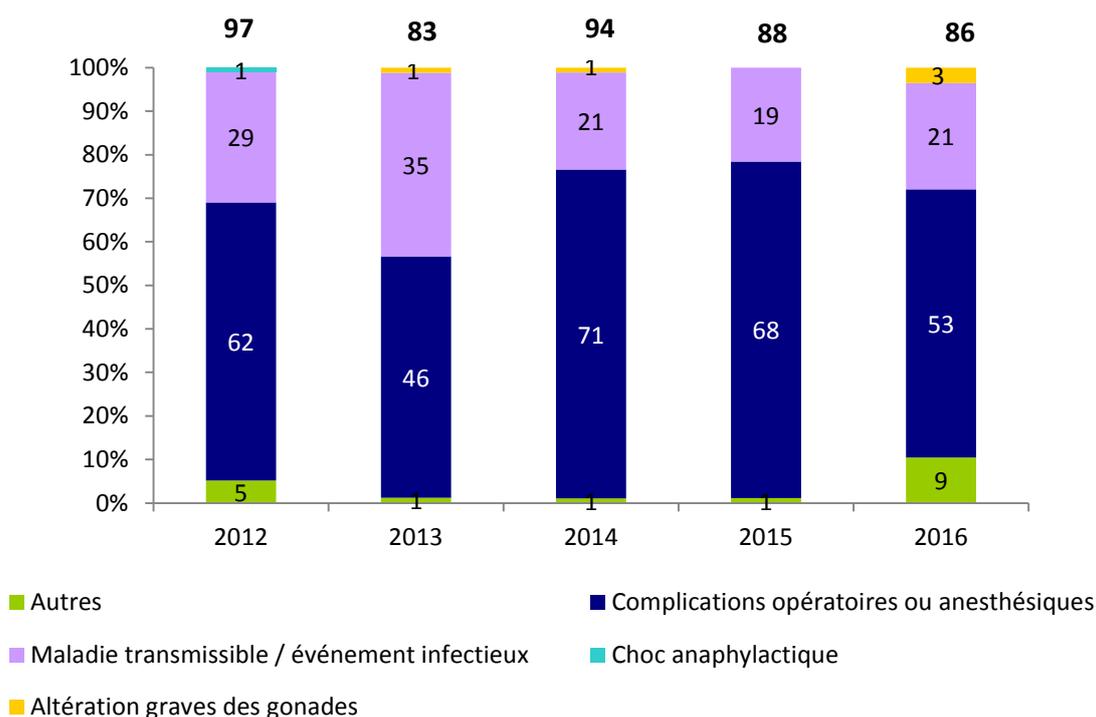
l'évaluation des facteurs de risques cardio-vasculaires lors du bilan initial et plus particulièrement des facteurs de risques modifiables (tabagisme, surpoids, diabète,...).

Parmi les 33 événements renseignés comme « Autres », on retrouve 48% de torsions d'annexes (16/33) et 24% d'HSD sans hospitalisation (8/33).

V.2.3.2 Effets indésirables relatifs au geste clinique

En 2016, 86 effets indésirables (23%) sont en lien avec un geste clinique lors de l'AMP (insémination, ponction folliculaire, transfert embryonnaire, ...). L'évolution de la répartition des effets indésirables relatifs à un geste clinique entre 2012 et 2016 est présentée à la figure AMPV5 ci-après.

Figure AMPV5. Evolution de la répartition des effets indésirables relatifs à un geste clinique de 2012 à 2016



En 2016, ces effets indésirables sont principalement des effets graves (83/86). Parmi ces événements, 62% (53/86) concernent des complications chirurgicales telles que des hémopéritoines (n=45), des hématomes ovariens, des douleurs pelviennes ou des complications anesthésiques (céphalées et vomissements post rachianesthésie, crise tonico-clonique généralisée post anesthésie générale) et 24% (21/86) concernent des complications infectieuses. Ces événements infectieux concernent notamment

la survenue, au décours de ponctions folliculaires, d'abcès tubo-ovariens, de pelvi-péritonites, de pyosalpinx ou d'infections génitale haute (endométrite, ovarite,..). Cette proportion est conforme à ce qui est observé les années précédentes (complications opératoires ou anesthésiques autour de 60% et complications infectieuses autour de 20-30%).

En 2016, 2 cas d'endocardites ont été déclarés. Dans le 1^{er} cas, il s'agissait d'une endocardite mitrale à *Lactobacillus sp* au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse ayant nécessité un remplacement valvulaire, 9 semaines après un transfert d'embryon congelé (TEC). La patiente ne présentait aucun facteur de risque de greffe oslérienne lors de sa prise en charge en AMP (ni valvulopathie sous-jacente connue ni cardiopathie ni dispositif intra cardiaque) et son prélèvement vaginal était sans particularité un an avant le TEC. D'après l'avis du cardiologue et de l'infectiologue, le lien d'imputabilité entre le transfert et l'endocardite infectieuse semble probable. Le mécanisme physiopathologique supposé serait une inoculation hématogène au travers de la muqueuse génitale d'une bactérie appartenant au microbiote génital durant la procédure d'implantation.

Dans le 2^{ème} cas, il s'agissait d'une endocardite à *Streptococcus agalactiae* compliquée d'une embolie pulmonaire une semaine après le transfert d'embryon chez une patiente prise en charge en FIV avec don d'ovocyte (insuffisance ovarienne prématurée post chimiothérapie). Un œdème aigu du poumon a été diagnostiqué et il a été décidé de remplacer la valve aortique. La patiente ne présentait pas de facteurs de risque cardiovasculaires modifiables. Le prélèvement vaginal 6 mois avant retrouvait du streptocoque B associé à une flore lactobacillaire. Il n'y avait pas eu de difficultés au franchissement du col lors du transfert et il n'y avait pas eu de désinfection vaginale car l'équipe considère ce geste comme potentiellement toxique pour les embryons. Là encore, le lien d'imputabilité entre le transfert et l'endocardite semble probable.

Neuf effets indésirables relatifs à un geste clinique ont été classés dans « Autres ». Il s'agissait, notamment, d'une hyperthermie sans site infectieux retrouvé, de douleurs pelviennes, d'une double grossesse extra-utérine et intra-utérine suite à un transfert d'embryons et d'un échec de recueil de sperme.

V.2.4 Gravité / Conséquences

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

Il existe 5 niveaux de gravité allant de G1 à G5, les niveaux G3 à G5 correspondant à des événements indésirables avec des conséquences graves. L'échelle de gravité est décrite en page 7 de la fiche de déclaration d'incident ou d'effet indésirable présentée à l'Annexe II. L'évolution du nombre et du pourcentage d'effets indésirables par année en fonction de la gravité est présentée dans le tableau AMPV9.

Tableau AMPV9. Evolution de la répartition des effets indésirables selon leur gravité de 2012 à 2016

	2012		2013		2014		2015		2016	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Effets indésirables non graves	22	5,7	30	8,3	32	7,6	25	6,8	12	3,1
Effets indésirables graves	365	94,3	332	91,7	391	92,4	341	93,2	369	96,9
Total	387	100,0	362	100,0	423	100,0	366	100,0	381	100,0

En 2016, les effets indésirables graves (gravité G3 et au-delà) représentent 96,9% (n=369) des effets rapportés. Un effet indésirable est considéré comme grave s'il est susceptible d'entraîner la mort ou de mettre la vie en danger, d'entraîner une invalidité ou une incapacité, de provoquer ou de prolonger une hospitalisation ou tout autre état morbide ou susceptible de se reproduire chez un ou plusieurs donneurs ou personnes qui ont recours à l'AMP. Cette proportion importante d'effets indésirables graves est directement liée au nombre important d'HSO avec hospitalisation déclarées.

Depuis 2013, on observe une légère augmentation dans la proportion d'effets indésirables graves par rapport aux non graves. Le type de conséquences pour les 381 effets indésirables observés chez le patient est présenté au tableau AMPV10.

Tableau AMPV10. Conséquences des effets indésirables chez les couples ou patients concernés

	N	Conséquences	
		Incapacité Invalidité	Décès
Hospitalisation et mise en jeu du pronostic vital	27	1	0
Hospitalisation sans mise en jeu du pronostic vital	330	14	0
Aucune hospitalisation	23	2	0
Inconnue	1	0	0
Total (événements chez le patient)	381	17	0

Parmi les 381 déclarations d'effets indésirables, la plupart (357/381 soit 94%) ont entraîné une hospitalisation. Pour une déclaration, cette information n'a pas été renseignée. Parmi ces 357 cas d'hospitalisation, 7,6% (27/357) ont été déclarés comme pouvant mettre en jeu le pronostic vital avec pour conséquences dans un cas une incapacité/invalidité. Les durées d'hospitalisation en fonction du type d'effet indésirable sont présentées dans le tableau AMPV11 ci-après.

Tableau AMPV11. Durée d'hospitalisation (jours) selon le type d'effet indésirable

Typologie		N	Moyenne	Ecart-type	Médiane
Evénements relatifs à une stimulation ovarienne	HSO avec hospitalisation	236	5,9	4,0	5
	Accident thromboembolique	9	7,8	5,2	5
	Autres	21	3,1	3,3	2
Evénements relatifs à un geste clinique	Complications opératoires ou anesthésiques	49	3,6	2,9	3
	Maladie transmissible / événement infectieux	15	6,6	5,3	6
	Altération graves des gonades	3	3,7	2,1	3
	Autres	6	2,8	1,7	2.5
Autres	Autres	4	19,8	27,2	8.5
Total		343	5,5	5,0	4

*Nombre d'effets indésirables pour lesquels la durée d'hospitalisation a été renseignée (non renseignée : n=14).

Parmi les 357 déclarations d'effets indésirables ayant entraîné une hospitalisation, la durée d'hospitalisation a été renseignée pour 343 effets. Pour ces effets, la durée moyenne d'hospitalisation a été d'environ 5,5 jours avec une médiane à 4 jours. Les durées moyennes d'hospitalisation les plus longues s'observent dans les cas d'accidents thromboemboliques et les complications infectieuses. Dans la catégorie « Autre », la durée moyenne d'hospitalisation est proche de 20 jours, ceci s'explique du fait d'une déclaration pour laquelle la patiente a été hospitalisée 60 jours. Il s'agissait de la découverte d'une tumeur séreuse invasive de bas grade avec carcinose péritonéale 3 mois après une tentative de fécondation in vitro. La patiente présentait un antécédent de tumeur séreuse borderline (TBL) de l'ovaire de stade 1A traitée 3 ans auparavant par annexectomie. Cette patiente avait déjà bénéficié de 3 cycles de FIV ICSI sans succès dans le cadre de sa prise en charge pour une infertilité datant de 3 ans.

Outre les investigations du correspondant local d'AMP vigilance, cette déclaration associant un antécédent de TBL, une stimulation ovarienne, une ponction ovarienne et l'apparition de manifestations tumorales au décours d'une tentative de FIV a motivé la présentation du cas clinique au groupe de travail d'AMP vigilance de l'ABM et l'avis du Pr Philippe Morice[§] concernant, plus généralement, la prise en charge en AMP des patientes ayant des antécédents de tumeurs borderline. Un focus dans la lettre d'information « AMP Vigilance'infos » et une présentation lors de l'atelier des CLA est prévu en 2017.

Parmi les 236 HSO avec durée d'hospitalisation mentionnée, 10 ont entraîné une hospitalisation d'une journée et 226 une hospitalisation de plus d'une journée. La durée d'hospitalisation la plus longue a été de 27 jours chez une patiente de 29 ans pour prise en charge d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne grave avec grossesse extra utérine découverte en cours de stimulation, compliqué d'une insuffisance respiratoire aiguë.

[§] Pr Philippe Morice, MD, PhD, Chef de service de chirurgie gynécologique, Institut Gustave Roussy, Villejuif.

D'après les données enregistrées dans l'outil AMP Vigie, ces effets indésirables ont généré de façon cumulée un nombre total de 1.899 journées d'hospitalisation. L'évolution clinique finale des effets indésirables est présentée dans le tableau AMPV12.

Tableau AMPV12. Evolution clinique finale des effets indésirables

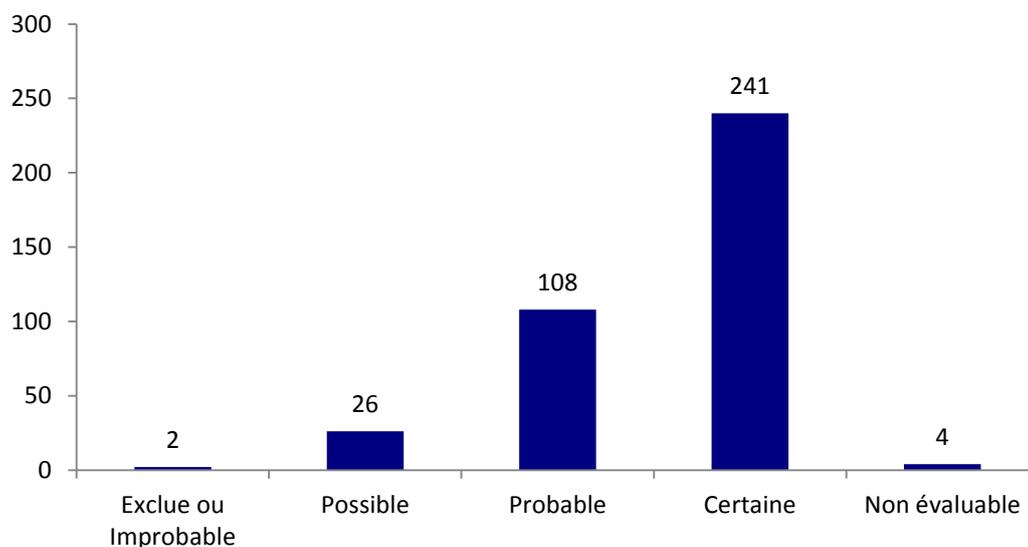
Evolution clinique	2012		2013		2014		2015		2016	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Résolution sans séquelles patient(s)	260	94,2%	243	96,0%	322	97,6%	281	95,6%	305	97,1%
Résolution avec séquelles mineures	10	3,7%	6	2,4%	4	1,2%	9	3,1%	7	2,2%
Résolution avec séquelles graves ou irréversibles	2	0,7%	4	1,6%	3	0,9%	3	1,0%	2	0,6%
Décès	1	0,4%	0	0,0%	1	0,3%	1	0,3%	0	0,0%
Total des évolutions cliniques connues	273	100%	253	100%	330	100%	294	100%	314	100%
Non renseignée/ inconnue	114	.	109	.	93	.	72	.	67	.
Total	387	.	362	.	423	.	366	.	381	.

En 2016, pour les 381 déclarations d'effets indésirables, l'information concernant l'évolution clinique a été renseignée dans 82% des déclarations (314/381). En faisant l'hypothèse que les données non renseignées signifient qu'il n'y a pas eu de séquelles, l'évolution a été favorable pour 98% des déclarations. Par ailleurs, 7 patientes ont eu une résolution avec des séquelles mineures, et 2 patientes ont eu une résolution avec séquelles graves ou irréversibles (ovariectomie, hystérectomie). La répartition en termes d'évolution clinique est stable entre 2012 et 2016.

V.2.5 Imputabilité

Selon la fiche de déclaration d'AMP vigilance et la méthodologie développée dans le guide de remplissage de la fiche, le déclarant doit évaluer l'imputabilité de l'effet indésirable selon une échelle d'imputabilité proposée par l'Agence de la biomédecine (Cf. Annexe II). Il s'agit d'une estimation individuelle, pour une déclaration donnée, du lien entre le processus d'AMP et l'effet indésirable. L'ensemble des étapes du processus d'AMP, la qualité et la sécurité des gamètes, embryons ou tissus germinaux ainsi que leur environnement doit être pris en compte. Il peut y avoir une différence entre le niveau d'imputabilité établi lors de la survenue de l'événement indésirable et celui retenu après investigation du cas. Il s'agit donc d'une estimation initiale qui est réévaluée et modifiée si besoin par le CLA dans la partie B de la fiche de déclaration. Après réception de chaque déclaration, l'Agence de la biomédecine réévalue le niveau d'imputabilité pour s'assurer d'une utilisation cohérente de l'échelle ou attribue une imputabilité à cet événement si cela n'a pas déjà été fait par le déclarant. La répartition des effets indésirables en fonction de l'imputabilité est présentée à la figure AMPV6.

Figure AMPV6. Répartition des effets indésirables selon le niveau d'imputabilité lié aux activités d'AMP (n=381)



L'imputabilité a été cotée le plus souvent comme certaine (63%) en raison d'un lien fréquent entre l'activité et la survenue de l'effet indésirable.

Deux effets indésirables ont été considérés comme « exclue/improbable » : une fausse couche tardive ayant eu lieu spontanément à 16SA à domicile et une fausse couche tardive à 18SA sur choriomniotite à streptocoque B.

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

V.2.6 Actions entreprises par le centre

L'analyse des données concernant les déclarations d'effets indésirables met en évidence une relative confusion entre les informations relatives à la prise en charge des patients concernés par l'événement (ex : hospitalisation de la patiente, administration d'un antibiotique ou d'un antalgique, etc.) et la mise en œuvre de mesures correctives destinées à limiter le risque de récurrence ou les conséquences potentielles des effets indésirables (modification de procédures, formation du personnel, acquisition de matériel, etc.). Une action pédagogique devra être initiée auprès des CLA par l'Agence de la biomédecine afin de mieux distinguer ces éléments dans l'objectif de souligner, en ce qui concerne la vigilance, l'importance des mesures correctives destinées à éviter ou diminuer la récurrence de ces événements. En 2016, hors prise en charge thérapeutique, le type d'actions mises en œuvre par le centre suite à la survenue d'un effet indésirable est présenté dans le tableau AMPV13.

Tableau AMPV13. Actions entreprises par le centre concernant les effets indésirables

	Type d'action	N
Signalement à une autre vigilance par le centre*	Pharmacovigilance	77
	Hémovigilance	0
	Biovigilance	2
	Matérovigilance	4
	Autres	1
	Total	84
Mesures correctives concernant l'organisation**	Réparation ou remplacement du matériel défectueux	3
	Mise en place ou modification de procédure	12
	Autres	9
	Total	24

* 84 effets indésirables ont fait l'objet d'un signalement à au moins une autre vigilance (9 centres).

**14 centres ont mis en place des mesures préventives concernant l'organisation à la suite d'un effet indésirable (23 déclarations)

Au total, 28% des déclarations d'effets indésirables (107/381), ont fait l'objet d'un signalement à une autre vigilance (22%) ou à la mise en place de mesures correctives (6%).

Parmi ces signalements, la majorité d'entre eux ont concerné une déclaration en pharmacovigilance (en lien avec les HSO). Pour rappel, une incitation à cette déclaration « double » (en AMP Vigilance et en pharmacovigilance, par chacun des correspondants) est systématiquement effectuée via l'outil AMP Vigie lors de la réception de l'accusé de réception avec l'envoi d'un message type à l'attention du CLA. Néanmoins, force est de constater que parmi l'ensemble des déclarations d'HSO réceptionné en AMP vigilance, un grand nombre semble ne pas être déclaré parallèlement en pharmacovigilance puisque cette information est manquante dans 170 déclarations (soit 69%). Ce circuit multi-vigilance reste complexe et contraignant pour le déclarant. Une évolution de l'outil AMP vigie est envisagée pour à terme réaliser un réacheminement automatique des déclarations d'AMP vigilance, complétées si nécessaire de la fiche de stimulation ovarienne vers les centres régionaux de pharmacovigilance dont dépendent les déclarants.

Par ailleurs, dans seulement 6% des effets indésirables déclarés (23/381), les centres ont mis en place des mesures correctives concernant l'organisation. Il est à noter que ce chiffre reste stable et faible (5% en 2015) et pourrait être soit le reflet de la part importante d'effets déclarés considérés comme « inévitables » donc n'appelant pas la mise en œuvre de mesures correctives, car traduisant une prise en charge du patient jugée comme satisfaisante, notamment dans l'appréciation du rapport bénéfice/risque ayant donné lieu aux décisions de soins, soit le fait que les professionnels concentrent leur action sur la prise en charge clinique des patients et non sur l'importance de mettre en place de mesures correctives visant à l'amélioration des pratiques à l'échelon local.

V.2.7 Activité de don ou événement donneur

Parmi les 381 effets indésirables, 4 cas concernaient des donneuses d'ovocytes. Ces événements sont peu fréquents (inférieur à 1%) et leur répartition depuis 2012 est présentée dans le tableau AMPV14 ci-dessous.

Tableau AMPV14. Répartition des effets indésirables chez les donneuses d'ovocytes depuis 2012

		2012	2013	2014	2015	2016
Stimulation ovarienne	HSO avec hospitalisation	2	1	1	2	2
	Autres	.	.	.	1	1
Geste clinique	Complications opératoires ou anesthésiques	1	.	1	3	1
	Maladie transmissible / événement infectieux	1
Total		4	1	2	6	4

Le détail des 4 déclarations réceptionnées en 2016 est résumé ci-après :

- Torsion d'annexe droite ayant nécessité une détorsion par coélio-scopie et 2 jours d'hospitalisation.
- Syndrome d'hyperstimulation modérée (stimulation en protocole antagoniste, déclenchement par agonistes, 12 ovocytes ponctionnés).
- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne de grade 3 avec hospitalisation pendant 5 jours (protocole antagoniste, déclenchement à l'ovitrelle).
- Effets indésirables consécutifs à la rachianesthésie (céphalées, vomissements). Traitement antalgique, hydratation, scanner cérébral et réalisation d'un blood patch. Il y a eu 2 hospitalisations d'une journée chacune avec retour à domicile entre les deux.

Parmi ces 4 déclarations, toutes ont été considérées comme sévères. Le taux d'effets indésirables chez les donneuses d'ovocytes observé en 2016 rapporté à l'activité 2015 est de 0,74%, ce qui reste comparable aux données de la littérature scientifique.

V.2.8 Activité d'autoconservation

Parmi les 381 effets indésirables, 3 cas concernaient les activités d'autoconservation.

Ces 3 effets indésirables concernaient :

- Un syndrome d'hyperstimulation ovarienne dans le cadre d'une vitrification ovocytaire pour une préservation de la fertilité féminine (leucémie) ayant nécessité 8 jours d'hospitalisation.
- Un syndrome d'hyperstimulation ovarienne dans le cadre d'une préservation de la fertilité ayant nécessité 7 jours d'hospitalisation.
- Un syndrome d'hyperstimulation ovarienne suite à une hyper réponse au traitement à forte dose pour autoconservation ovocytaire ayant nécessité 3 jours d'hospitalisation.

V.3 Incidents

V.3.1 Chiffres clés

Parmi les 477 déclarations d'événements indésirables, l'Agence a reçu 98 déclarations d'accidents ou d'erreurs dont 56,1% étaient des incidents graves (n=55), c'est-à-dire susceptible d'entraîner des effets indésirables graves ou d'occasionner une erreur d'attribution ou une perte de gamètes, tissus germinaux ou embryons avec perte de chance totale de procréation sur la tentative ou pour le couple. Les chiffres clés relatifs aux incidents déclarés en 2016 sont représentés dans le tableau AMPV15.

Tableau AMPV15. Incidents 2016 – chiffres clés

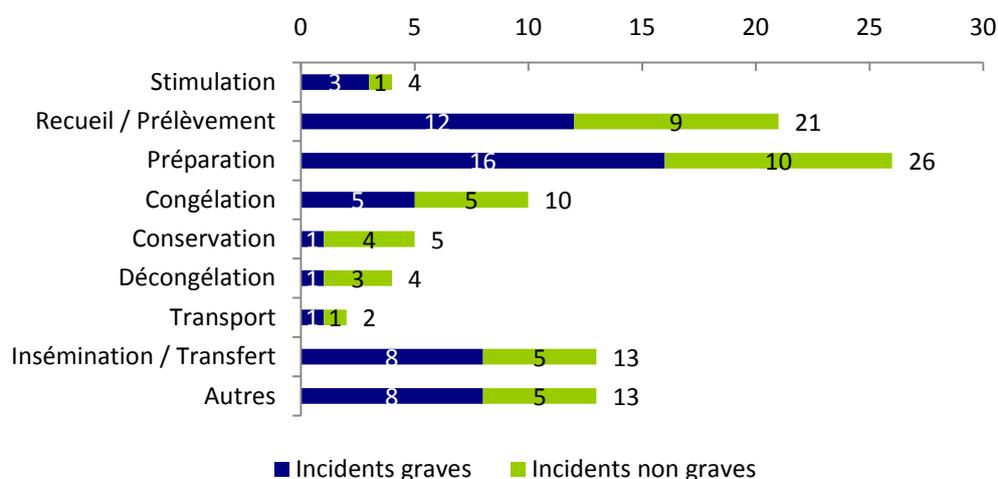
	Incidents
Nombre d'incidents	98
Nombre d'incidents graves	55
Fréquence des incidents graves	56,1%
Activités concernées*	.
. AMP	87
. Don	2
. Autoconservation	12

* Une déclaration d'incident peut concerner plusieurs activités (AMP, don, autoconservation) : 1 incident est lié aux activités d'AMP et d'autoconservation et 1 incident est lié aux trois activités

V.3.2 Répartition des incidents par étape du processus

Afin d'identifier les étapes du processus les plus à risque d'incidents, la répartition des incidents par étape du processus et par gravité est représentée à la figure AMPV7 ci-après.

Figure AMPV7. Répartition des incidents par étape du processus et par gravité (n=98)



Les étapes du processus apparaissant comme les plus à risque d'incidents sont :

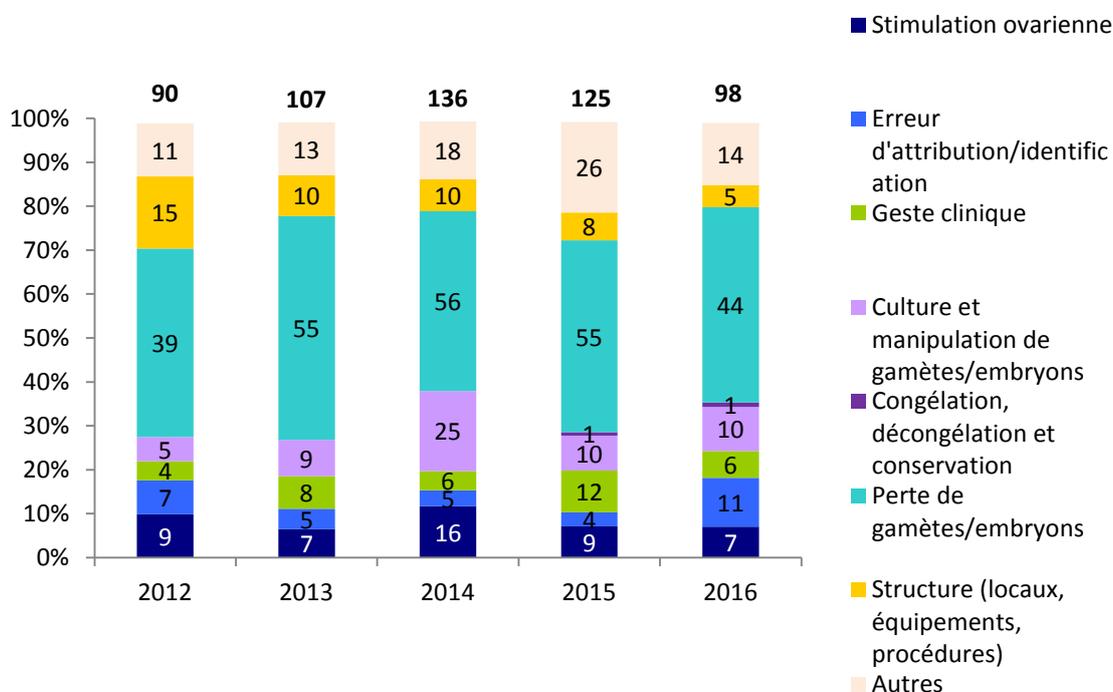
- La préparation des gamètes/embryons (26%)
- Le recueil / prélèvement des gamètes (21%)
- L'insémination/transfert (13%)
- La congélation des gamètes/embryons (10%)

Parmi les incidents survenus lors de la préparation, plus de 60% concernaient des incidents graves, c'est-à-dire pour lesquels l'incident a eu pour conséquence une perte totale des gamètes ou embryons sur la tentative. Inversement, lors des étapes de conservation et de décongélation, il s'agit plus particulièrement d'incidents non graves (respectivement 80% et 75%). Les étapes qui ont été renseignées comme « Autres » correspondaient notamment à de l'information post don, à la perte informatique des données, à une contamination environnementale et à un retard de mise en place de procédures.

V.3.3 Répartition des incidents selon la typologie

L'évolution entre 2012 et 2016 de la distribution des incidents par typologie est présentée dans la figure AMPV8 ci-dessous.

Figure AMPV8. Evolution de la répartition des incidents par typologie entre 2012 et 2016



Pour l'année 2016, parmi les 98 incidents déclarés :

- 44 (44,9%) concernent une perte ou une destruction accidentelle, partielle ou totale, de gamètes ou d'embryons par maladresse, transport inapproprié, équipement défectueux, perte de traçabilité (proportion stable par rapport à 2015 : 55 cas, soit 44%) ;
- 13 (13,2%) concernent un accident ou une erreur lors d'une étape clinique (7 déclarations relatives à la stimulation et 6 relatifs au geste clinique) telles des mauvaises utilisations du stylo auto-injecteur entraînant des ponctions blanches ou des erreurs de saisie et de validation des sérologies. En 2015, il y avait eu proportionnellement deux fois plus d'accidents ou erreurs relatifs au geste clinique mais leur nombre est resté stable (n=12 en 2015).
- 11 (11,2%) concernent une erreur d'identification ou une erreur d'attribution. Ce qui représente plus du double du nombre d'erreurs d'identification déclarées sur les années précédentes. (cf. chapitre V.3.3.5)
- 10 (10%) concernent des problématiques observées lors de la culture ou de la préparation des gamètes ou embryons telles des contaminations microbiologiques, une baisse inhabituelle du taux de fécondation ou une fréquence anormale haute d'altération des gamètes ;
- 5 (5,1%) sont en lien avec la structure (locaux, équipements, procédures) comme l'affichage de pressions hors normes dans le laboratoire, la présence de fumées dans le laboratoire ou l'altération de la qualité des embryons liés à des travaux à proximité du laboratoire.

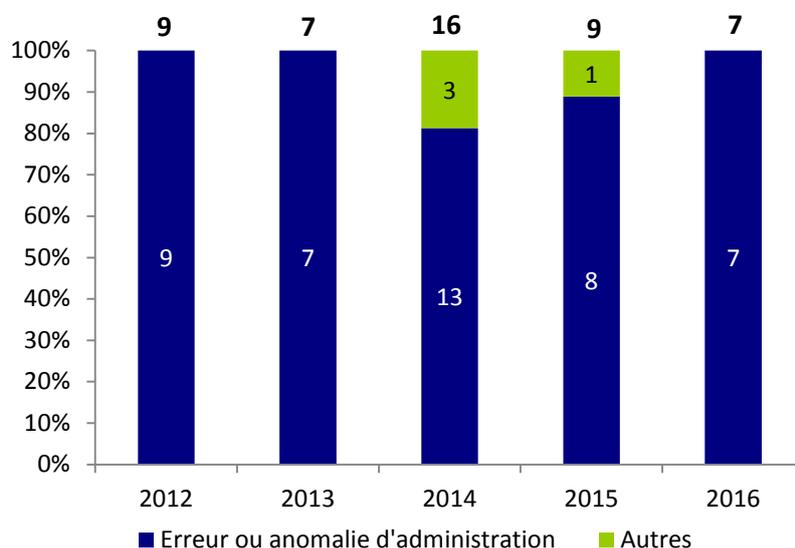
Les incidents classés comme « Autres » (14 soit 14,3%) concernaient :

- Le non-respect des obligations réglementaires inhérent aux couples (B4), par ex le mensonge d'un couple sur leur voyage en zone d'épidémie au virus Zika ;
- Les autres typologies (B5) en lien avec les gamètes, embryons ou tissus germinaux telles des erreurs de pipetage d'embryon au moment du transfert au sein de la cohorte embryonnaire du couple, ou bien la discordance avec le logiciel d'AMP sur le stockage des paillettes ;
- Les typologies « autres » (D) proprement dites telles la découverte d'une mutation BRCA1 chez une donneuse d'ovocyte, l'exclusion de la paternité biologique du conjoint suite à une insémination, le retard à l'application de mesures formalisées dans le contexte du Zika ou la perte du serveur informatique hébergeant le logiciel d'AMP.

V.3.3.1 Incidents relatifs à la stimulation

L'évolution de la répartition des incidents relatifs à la stimulation ovarienne est représentée dans la figure AMPV9.

Figure AMPV9. Evolution de la répartition des incidents relatifs à la stimulation ovarienne de 2012 à 2016

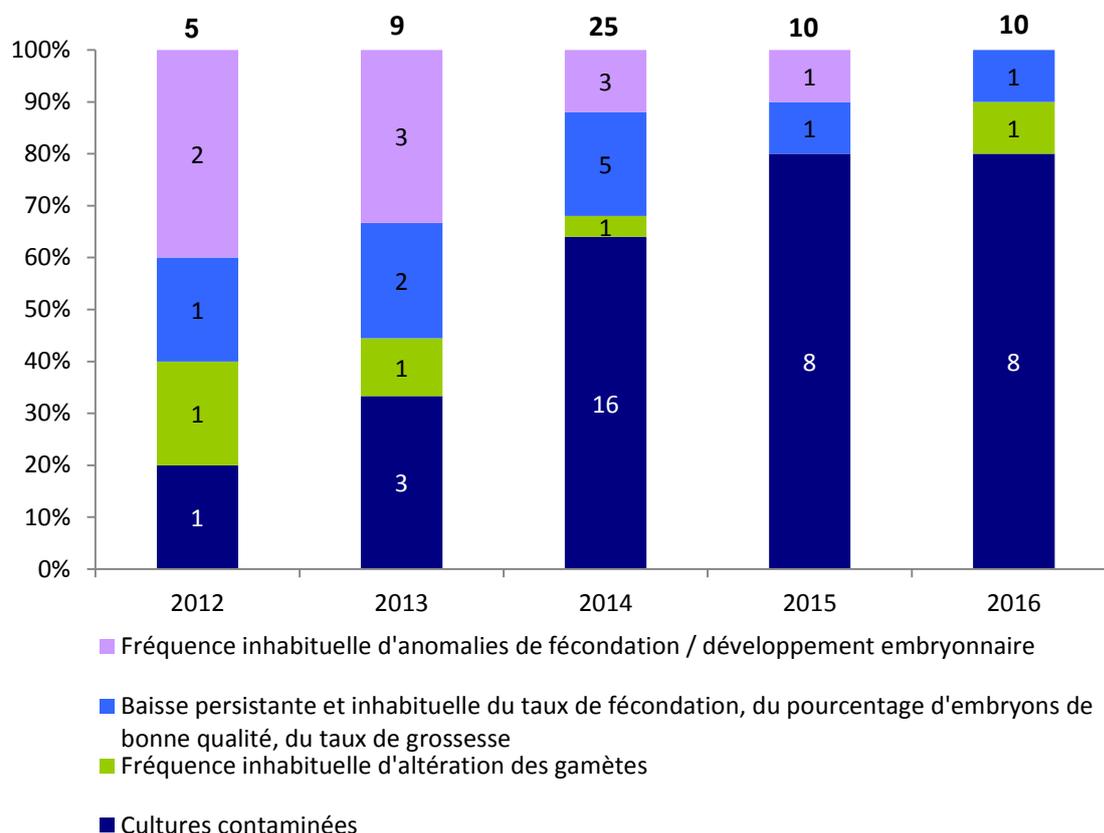


En 2016, parmi les 7 incidents déclarés, 100% concernent des erreurs ou anomalies d'administration de traitement (erreur de dose, erreur de médicament, mauvaise utilisation du stylo injecteur) qui sont pour la plupart des incidents cotés comme graves (6/7).

V.3.3.2 Incidents relatifs à la culture et à la préparation des gamètes ou embryons

Les incidents lors de la culture et la préparation des gamètes ou des embryons représentent 10% des déclarations d'incidents et sont majoritairement des incidents graves (90%) car ils ont entraîné une perte totale des gamètes ou des embryons sur la tentative. L'évolution de la répartition des incidents relatifs à la culture et préparation des gamètes/embryons est représentée dans la figure AMPV10.

Figure AMPV10. Evolution de la répartition des incidents relatifs à la culture et à la préparation des gamètes / embryons de 2012 à 2016



En 2016, 80% (8/10) des incidents relatifs à la culture et à la préparation concernent des cultures contaminées qui pour la plupart sont des incidents graves (nombre de déclarations stable par rapport à 2015). L'origine de ces contaminations est répartie de la façon suivante : ¼ spermatique, ¼ manuportée, ¼ liée à la patiente et ¼ dont l'origine est inconnue.

Depuis 2012, le nombre et la part de déclarations relatives à des cultures contaminées a fortement augmenté, passant de 20% en 2012 à 80 % en 2016.

Les deux autres incidents relatifs à la culture concernaient, pour l'un, une difficulté de décoronisation des ovocytes et une fragmentation élevée des embryons suite à l'utilisation d'un nouveau milieu pour le recueil des ovocytes (SynVibro™ Flush) et, pour l'autre, une baisse inhabituelle du taux de grossesses cliniques par transfert en TEC sur une période correspondant à l'utilisation d'un nouveau lot de réactif de décongélation Thaw kit. Ces deux déclarations ont également fait l'objet d'une transmission en matériovigilance afin de disposer des résultats des investigations des fabricants. Concernant le 1^{er} incident, le fabricant a conseillé au centre de préchauffer le milieu 2 heures, ce qui n'est pas compatible

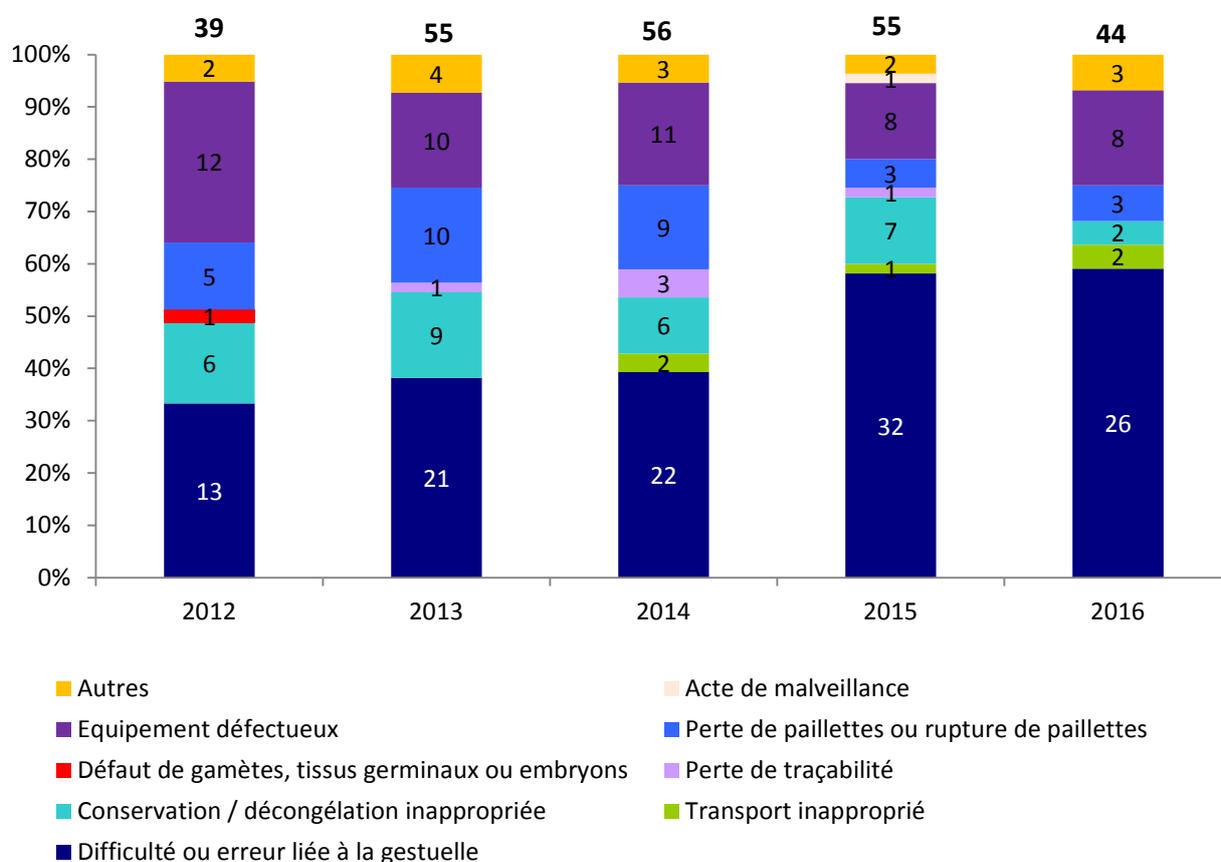
avec les pratiques du centre qui préchauffait ce milieu 12 heures (la veille pour le lendemain matin). Le centre a décidé de modifier ses pratiques et d'utiliser le milieu SynVITRO™ flush uniquement pour rincer les tubulures et de ne rien mettre dans les tubes de ponction. Une demande d'information a été envoyée à la matériovigilance pour savoir si d'autres incidents concernant ce réactif avaient été déclarés et si une modification de la notice était envisageable afin de préciser une durée de préchauffage du milieu.

V.3.3.3 Incidents relatifs à la perte ou la destruction des embryons ou des gamètes

En 2016, quarante-quatre incidents (45%) concernent des pertes ou des destructions accidentelles, partielles ou totales, de gamètes ou d'embryons. Il s'agit pour un peu plus de la moitié d'incidents non graves (54 %).

L'évolution entre 2012 et 2016 de la répartition des incidents relatifs à la perte ou la destruction des gamètes ou des embryons est représentée dans la figure AMPV11 ci-après.

Figure AMPV11. Evolution de la répartition des incidents relatifs à la perte ou la destruction des gamètes ou des embryons de 2012 à 2016



En 2016, dans environ trois-quarts des cas, ces incidents sont en rapport soit avec une difficulté ou une erreur liée à la gestuelle technique (59%), soit avec un équipement ou un matériel défectueux (18 %). Pour rappel, une perte totale des gamètes ou embryons sur la tentative est considéré comme un incident grave.

Depuis 2012, on observe dans cette typologie d'incidents une augmentation du nombre de déclarations relatives à des difficultés ou à des erreurs liées à la gestuelle technique et une augmentation de leur proportion, passant de 33% en 2012 à 59% en 2016. Ce phénomène peut s'expliquer par une technicité accrue des méthodes de préparation des gamètes ou des embryons augmentant les risques, par des maladresses du personnel parfois en relation avec une surcharge d'activité mais également par une meilleure notification de ces événements. Dans la très forte majorité des cas, il s'agit d'incidents isolés et le plus souvent multifactoriel.

Pour illustrer cette problématique, l'Agence de la biomédecine a réceptionné une déclaration faisant état de la remontée en température d'un récipient cryogénique à remplissage manuel contenant des ovocytes vitrifiés provenant de patientes prises en charge pour préservation de la fertilité. Cette déclaration, parvenue également en matériovigilance, a motivé l'envoi d'un courrier par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé à l'ensemble des utilisateurs. Par ailleurs, une sensibilisation des acteurs en AMP a été faite par l'Agence de la biomédecine via la diffusion dans le bulletin d'AMP vigilance en mars 2016 d'un focus sur les mesures à mettre en place pour réduire les risques de défaillance matérielle lors de l'utilisation de récipients à remplissage manuel.

Les préconisations émises afin de mieux sécuriser les échantillons biologiques conservés dans de tels équipements sont résumées ci-après :

- 1- Avant toute opération de remplissage, il est recommandé d'évaluer la quantité d'azote liquide s'étant évaporée depuis le précédent remplissage. Ce contrôle doit faire l'objet d'une traçabilité et toute évaporation excessive doit être signalée à la personne responsable du centre ;
- 2- Les opérations de remplissage doivent éviter tout choc sur l'enveloppe interne et notamment au niveau du col du récipient ;
- 3- Le niveau d'azote liquide ne doit pas dépasser le seuil maximal établi par le fabricant sous peine d'endommager le col du récipient. En conséquence, il ne faut pas remplir les récipients à « bouchon flottant » ;
- 4- Pour éviter le dépassement du seuil haut, il est important de contrôler le niveau d'azote lors des opérations de remplissage du récipient et, à cette fin, il est recommandé de diminuer le débit pour éviter tout bouillonnement et formation de vapeur pouvant gêner le contrôle visuel ;
- 5- Toute observation d'anomalie, telles des altérations de la peinture du revêtement extérieur ou des zones de condensation, peut être le témoin d'un mésusage ou d'une perte des caractéristiques d'isolation du récipient et devra être signalée à la personne responsable ;

6- En cas d'anomalies constatées ou d'évaporation excessive, il peut être nécessaire de transférer le contenu du récipient vers un récipient de secours afin de pouvoir procéder à sa vérification par le fournisseur ;

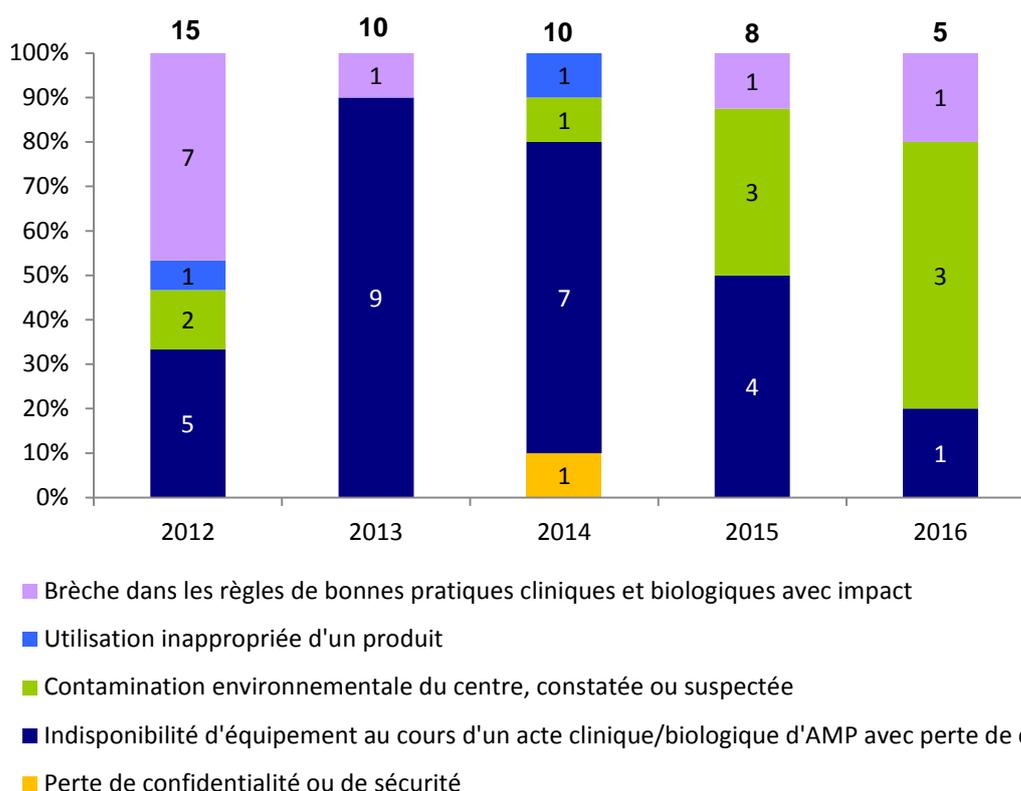
7- Enfin, il peut être également utile d'équiper les récipients cryogéniques d'une alimentation automatisée et de contrôles de niveau et de température avec report des alarmes.

Suite à la demande du directeur général de la santé, au vu de la récurrence des incidents concernant des pertes de contenu de récipients cryogéniques, un groupe de travail sur ce sujet a été mis en place en 2016 (cf. VI.3 Sécurisation des récipients cryogéniques).

V.3.3.4 Incidents relatifs à la structure

En 2016, 5 incidents relatifs à la structure ont été rapportés. Il s'agit pour plus de la moitié d'incidents non graves (60%). L'évolution de la répartition des incidents relatifs à la structure est représentée dans la figure AMPV12.

Figure AMPV12. Evolution de la répartition des incidents relatifs à la structure de 2012 à 2016



En 2016, la typologie la plus fréquente concerne la contamination environnementale du centre telle la présence de fumées dans la laboratoire ou l'altération de la qualité des embryons liée à la pollution de l'air occasionnée par des travaux mis en œuvre à proximité du laboratoire.

V.3.3.5 Erreurs d'identification / erreurs d'attribution

En 2016, 11 erreurs d'identification ont été déclarées.

Ces déclarations concernaient 6 erreurs d'étiquetage des tubes de liquides folliculaires ou de recueil de sperme, 1 erreur d'identification des boîtes de culture, 1 erreur de micro-injection avec le sperme d'un autre conjoint, 2 erreurs d'attribution de sperme lors d'une insémination artificielle et 1 erreur d'attribution d'embryon lors d'un transfert. Ces erreurs sont détaillées ci-dessous :

- Tube de liquide folliculaire non étiqueté : le tube a été jeté. La procédure de vérification des étiquetages a été renforcée avec ajout d'une vérification par le ponctionneur.
- Cinq tubes de ponction étiquetés avec 2 identités différentes: 1 tube d'une patiente et les 4 autres étiquetés au nom d'une autre patiente. Les tubes n'ont pas été techniqués au laboratoire. La procédure a été rappelée.
- Erreur d'étiquetage des tubes de ponction et de la feuille de traçabilité avec le même nom que la ponction précédente. La procédure a été rappelée.
- Réceptacle du sperme d'un patient réalisant une autoconservation en urgence arrivé non étiqueté au laboratoire mais accompagné de sa feuille de traçabilité bien identifiée : il n'y a pas eu de perte de chance car c'était le seul patient à avoir fait un recueil ce matin-là. Un retour d'expérience (de type CREX) sur « l'identitovigilance au moment du recueil de sperme » a été organisé.
- Etiquetage des tubes de sperme identique pour deux couples différents. Les deux prélèvements ont été jetés et les personnes recontactées pour un nouveau prélèvement : amélioration de la procédure avec ajout de verrous tels que « conserver les étiquettes et les fiches de traçabilité dans chaque salle de recueil » et « faire lire au patient son nom sur le flacon et nous confirmer son identité ».
- Erreur d'identification d'un complexe cumulo-ovocytaire (CCO) : 1 CCO de la patiente n°2 a été déposé dans une boîte de ponction contenant 3 CCO appartenant à la patiente n°1. Identification possible du CCO "étranger". La disposition des plateaux des patientes ponctionnées dans l'incubateur a été revue.
- Erreur d'identification d'une des 2 boîtes de culture pour un couple (nom du patient B sur la boîte du couple A). Le transfert a été annulé. Après investigation, il s'agissait d'une erreur d'inscription, le sperme utilisé était bien celui du patient A (validation par un témoin). Les procédures ont été modifiées et renforcées (identifier la boîte d'injection, la boîte de culture aux noms des 2 membres du couple, avec le tube de sperme et la boîte d'ovocytes sous les yeux, étape de vérification par un témoin, portoir et incubateur de pailleuse vidés à chaque fin d'ICSI)
- Erreur à l'étape de micro-injection avec l'utilisation de spermatozoïdes d'un autre couple. Destruction des ovocytes injectés. Information immédiate du couple de la survenue d'une erreur technique au laboratoire. Absence de vérification ultime de l'identité du patient au moment de la sortie du tube de sperme de l'étuve. Mise en place d'une double vérification de l'identité par 2 personnes différentes à

l'étape de fécondation (insémination, micro-injection).

- Erreur d'attribution d'un embryon avec transfert d'un embryon de Madame B à Madame A (inversion des couvercles des deux boîtes et absence de vérification de la correspondance entre l'identité inscrite sur les couvercles et sur les boîtes). Gestion de crise au sein de l'établissement avec mise en place de mesures correctives : renforcement du double contrôle, révision des procédures de travail sous hotte après analyse des causes profondes sur la base des fiches de retour d'expériences de l'ABM sur les erreurs d'attribution.

- Erreur d'attribution du sperme préparé en vue d'une insémination artificielle suite à une confusion lors de la lecture du nom du conjoint sur l'étiquette du tube. Gestion de crise au sein de l'établissement et révision des procédures d'identitovigilance sur la base des fiches de retour d'expériences de l'ABM sur les erreurs d'attribution.

- Erreur d'attribution du sperme suite à une erreur de lecture du nom du couple sur l'étiquette du tube de spermatozoïdes préparé en vue d'une insémination artificielle. En attente du retour du centre sur l'analyse des causes systémiques et la mise en œuvre de mesures correctives.

Ces erreurs d'identification ou d'attribution, dont trois ont abouti à une insémination du sperme ou au transfert d'un embryon ne correspondant pas aux caractéristiques du couple, font parties des événements à impact fort justifiant, au-delà des mesures correctives prises localement, le renforcement des mesures barrières présentes dans les règles de bonnes pratiques en AMP. Ces règles de bonnes pratiques font actuellement l'objet d'une révision par l'Agence de la biomédecine et comprendront de nouvelles dispositions concernant l'identitovigilance, notamment, la déclinaison de l'identité par le patient, la vérification de l'identité à chaque étape critique de la prise en charge et sa traçabilité, l'identification au minimum des flacons, tubes et boîtes de culture par les noms de naissance et les prénoms ou par un code d'identification de la ou des personnes concernées, un double contrôle visuel effectué par une seconde personne ou via un système électronique pour ces étapes identifiées comme critiques. Par ailleurs, afin de prévenir la survenue de ces erreurs d'identito-vigilance, l'Agence va, dans le cadre de ses missions d'accompagnement des agences régionales de santé, sensibiliser les professionnels à la mise en place ou au renforcement des mesures visant à empêcher la survenue de ces événements (cartographie des risques).

V.3.4 Gravité / Conséquences

En 2016, tout comme pour les effets indésirables, la gestion des déclarations d'incidents par l'Agence de la biomédecine était notamment basée sur le niveau de gravité des conséquences des événements rapportés. Pour les incidents, seul le caractère grave ou non grave a été pris en compte. L'évolution des incidents en fonction de la gravité est présentée dans le tableau AMPV16 ci-après.

Tableau AMPV16. Evolution des incidents en fonction de la gravité

	2012		2013		2014		2015		2016	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Incidents non graves	53	58,9	82	76,6	80	58,8	90	72,0	43	43,9
Incidents graves	37	41,1	25	23,4	56	41,2	35	28,0	55	56,1
Total	90	100,0	107	100,0	136	100,0	125	100,0	98	100,0

Contrairement aux années précédentes, les incidents graves représentent plus de 50% des incidents rapportés. En effet, les années précédentes les centres déclaraient majoritairement des incidents non graves. Depuis la parution du décret sur la biovigilance et l'AMP vigilance en novembre 2016, le champ de l'AMP vigilance ne couvre plus les incidents considérés comme non graves, qui étaient sans grande valeur ajoutée en matière de santé publique. Seuls les incidents graves sont désormais à déclarer en AMP vigilance.

Pour rappel, un incident est considéré comme grave :

- s'il est susceptible d'entraîner un effet indésirable grave ou inattendu chez les personnes
- s'il est susceptible d'occasionner une erreur d'attribution
- s'il est susceptible d'occasionner une perte importante des gamètes, tissus germinaux ou embryons sur la tentative
- si la fréquence de survenue d'incidents non graves ou d'effets indésirables attendus est anormalement élevée
- s'il s'agit d'une information concernant le donneur ou le don, découverte de façon fortuite après le prélèvement et dont les conséquences sont susceptibles d'entraîner un risque pour la santé des personnes qui ont recours à un don ou en sont issues.

Parmi les 98 incidents déclarés, 85 étaient susceptibles d'entraîner une perte de gamètes, embryons ou tissus germinaux et donc d'aboutir à une perte de chance partielle ou totale qui a dans certains cas été évitée grâce à des mesures de récupération (mesures barrières). Pour 4 déclarations, les incidents concernaient à la fois les gamètes et les embryons.

Parmi ces incidents, 54 soit environ 60% ont eu pour conséquence une perte avérée des gamètes, embryons ou tissus germinaux. Ces incidents et leur impact sur les couples ou les patients sont présentés dans le tableau AMPV17 ci-dessous.

Tableau AMPV17. Nombre de patients/couples avec une perte de gamètes, embryons et tissus germinaux avérée ou potentielle

	Gamètes	Embryons	Tissus germinaux
Nombre d'évènements concernés	44	44	1
Nombre de patients/ couples concernés	201	165	100
Dont nombre de patients/couples avec une perte de gamètes, embryons ou tissus germinaux avérée ou potentielle	.	.	.
• avec perte de procréation potentielle	85	75	0
• avec perte de procréation partielle	22	17	0
• avec perte de procréation totale	10	5	0

V.3.5 Actions entreprises par le centre

Le type d'actions mises en œuvre par le centre concernant les incidents est présentée dans le tableau AMPV18.

Tableau AMPV18. Actions entreprises par le centre concernant les incidents (fiches A et B)

Type d'action	N	
Signalement à une autre vigilance par le centre*	Pharmacovigilance	1
	Hémovigilance	0
	Biovigilance	0
	Matérovigilance	6
	Autres	7
	Total	14
Mesures correctives concernant l'organisation**	Réparation ou remplacement du matériel défectueux	14
	Mise en place ou modification de procédure	47
	Autres	13
	Total	74

* 14 incidents ont fait l'objet d'un signalement à une autre vigilance.

** 63 incidents signalés par 35 centres ont été à l'origine de mesures préventives concernant l'organisation.

Globalement, dans 79 % des déclarations d'incidents (77/98), ont fait l'objet d'un signalement à une autre vigilance (18%) ou à la mise en place de mesures préventives ou correctives (64%).

V.3.6 Activité de don

Parmi les 98 incidents, deux incidents concernaient le don de gamètes.

Dans un cas, il s'agissait de la découverte, 6 mois après un don d'ovocytes, d'une mutation BRCA1 chez la donneuse d'ovocyte et sa mère. Après discussion collégiale, il a été décidé que les 2 couples concernés (naissance de 2 filles) seraient reçus par un spécialiste des mutations BRCA1/2,

accompagné d'un représentant de l'équipe clinique et d'un représentant de l'équipe biologique.

Le 2^{ème} incident concernait la procédure de prise en charge des patients dans le contexte d'épidémie Zika. Il concernait le don de gamètes mais également les activités d'AMP et d'autoconservation.

Suite à la publication des recommandations et pendant 1 semaine, il n'y a eu aucune traçabilité de l'interrogatoire des couples pris en charge en AMP concernant le risque Zika dans un centre. Toutes les patientes enceintes ont du faire l'objet d'un appel téléphonique s'assurant qu'aucun des membres du couple n'était à risque Zika au moment de la tentative. Dans le cas contraire, les dossiers ont été présentés au staff pour décider de la conduite à tenir et proposer un suivi obstétrical adapté (recommandations CNGOF 2016).

V.3.7 Activité d'autoconservation

Parmi les 12 déclarations d'incidents qui concernent l'autoconservation, 6 sont relatives à une autoconservation en vue de préservation de la fertilité et 6 à une autoconservation dans le cadre de l'AMP.

Ces 12 incidents concernent principalement des pertes de gamètes ou d'embryons (33%) (difficulté ou erreur liée à la gestuelle technique, équipement défectueux, perte ou rupture de paillettes). Deux incidents portaient sur des erreurs d'étiquetage et deux incidents sur des cultures contaminées. Quatre autres incidents ont été renseignés comme « Autres » (ex : retard de mise en place de procédure de prise en charge en contexte Zika,...). Ces 12 incidents sont répartis en 3 incidents graves et 9 non graves.

V.4. Répartitions des déclarations par région

La répartition des événements indésirables en fonction de l'activité et des régions est représentée dans le tableau AMPV19 ci-dessous.

Tableau AMPV19. Répartition des événements indésirables en fonction de l'activité et des régions

Région	AMP		Don		Autoconservation	
	Nombre d'événements	Fréquence des événements graves	Nombre d'événements	Fréquence des événements graves	Nombre d'événements	Fréquence des événements graves
Guadeloupe	1	100%	.	.	1	0,0%
Martinique	1	100%
La Réunion	6	83,3%
Ile-de-France	96	78,1%	3	66,7%	6	50,0%
Champagne-Ardenne	5	80,0%	1	100%	.	.
Picardie	21	100%	.	.	1	100%
Haute-Normandie	19	84,2%
Centre	10	100%
Basse-Normandie	14	92,9%	.	.	1	100%
Bourgogne	19	100%
Nord - Pas-de-Calais	26	88,5%	1	100%	.	.
Lorraine	2	100%
Alsace	12	50,0%	.	.	2	0,0%
Franche-Comté	10	100%	.	.	1	0,0%
Pays de la Loire	24	91,7%
Bretagne	21	100%	1	100%	.	.
Poitou-Charentes	2	50,0%
Aquitaine	24	87,5%
Midi-Pyrénées	10	80,0%	.	.	1	0,0%
Limousin	7	100%
Rhône-Alpes	39	94,9%	.	.	1	0,0%
Auvergne	1	0,0%
Languedoc-Roussillon	23	100%
Provence-Alpes-Côte d'Azur	68	98,5%	.	.	1	100%

En 2016, 84 centres d'AMP (centres clinico-biologiques d'AMP ou laboratoires d'IA) répartis dans 24 régions ont fait au moins une déclaration d'AMP vigilance. Aucune déclaration n'a été reçue du laboratoire d'insémination artificielle de Corse. C'est également le cas pour la Guyane et Mayotte, mais ces deux régions n'ont ni centre clinico-biologique ni laboratoire d'insémination. Dans les autres régions, en moyenne près de 20 déclarations d'AMP vigilance ont été faites par région avec des extrêmes allant de 1 déclaration à 105 déclarations.

Le nombre et le pourcentage de centres d'AMP actifs et déclarants en 2016 par région est présenté dans le tableau AMPV20 et dans le tableau AMPV21.

Tableau AMP20. Nombre de centres clinico-biologiques (CCB) ayant déclaré au moins un événement indésirable au cours de l'année 2016

Région	CCB ayant déclaré au moins un événement indésirable en 2016	Nombre de centres clinico-biologiques pratiquant la FIV*	% de centres déclarants	Nombre de ponctions*
Alsace	2	2	100%	2267
Aquitaine	4	5	80%	4133
Auvergne	1	2	50%	1958
Basse-Normandie	2	2	100%	1273
Bourgogne	1	1	100%	1288
Bretagne	5	5	100%	4731
Centre	4	4	100%	2331
Champagne-Ardenne	2	3	67%	1977
Franche-Comté	2	2	100%	982
Guadeloupe	1	1	100%	335
Haute-Normandie	3	3	100%	2455
Ile-de-France	16	21	76%	25516
La Réunion	2	2	100%	1644
Languedoc-Roussillon	3	4	75%	3390
Limousin	1	1	100%	635
Lorraine	2	4	50%	2405
Martinique	1	1	0%	144
Midi-Pyrénées	2	2	100%	2488
Nord - Pas-de-Calais	5	6	83%	5838
Pays de la Loire	6	7	86%	6012
Picardie	3	3	100%	1904
Poitou-Charentes	1	2	50%	1377
Provence-Alpes-Côte d'Azur	6	8	75%	7632
Rhône-Alpes	7	10	70%	10024
Total	82	101	81%	92739

* Ponctions (FIV hors ICSI, ICSI), décongélations pour les TEC, quelle que soit l'origine des gamètes et la technique utilisée.

De manière globale, 82 des 101 centres clinico-biologiques (80%) ont fait au moins une déclaration d'AMP vigilance en 2016. Pour 12 régions, la totalité des centres clinico-biologiques de la région ont fait au moins une déclaration d'AMP vigilance en 2016. Il convient de noter que ces chiffres restent très faible en regard de l'activité de ces centres ou régions.

Tableau AMP21. Nombre de centres d'AMP ayant déclaré au moins un événement indésirable au cours de l'année 2016 concernant l'activité d'insémination artificielle (IA)

Région	Centres ayant déclaré un événement concernant l'IA en 2016		Nombre de centres pratiquant l'IA		Nombre d'IA*
	Centres clinico-biologiques	Laboratoires d'IA	Centres clinico-biologiques pratiquant l'IA	Laboratoires d'IA	
Alsace	.	.	2	9	1832
Aquitaine	1	1	3	8	2429
Auvergne	.	.	2	.	541
Basse-Normandie	1	.	2	3	703
Bourgogne	.	.	1	4	796
Bretagne	.	.	5	5	2804
Centre	.	.	4	2	1252
Champagne-Ardenne	.	1	3	3	1407
Corse	.	.	.	1	145
Franche-Comté	2	.	2	.	475
Guadeloupe	.	.	1	1	15
Haute-Normandie	.	.	3	.	785
Ile-de-France	2	.	20	13	16209
La Réunion	.	.	2	.	481
Languedoc-Roussillon	.	.	4	3	994
Limousin	.	.	1	2	248
Lorraine	.	.	4	2	1976
Martinique	.	.	1	.	37
Midi-Pyrénées	1	.	2	5	1450
Nord - Pas-de-Calais	3	.	5	4	3940
Pays de la Loire	.	.	7	5	3020
Picardie	.	.	3	2	1343
Poitou-Charentes	.	.	1	4	868
Provence-Alpes-Côte d'Azur	1	.	8	8	4068
Rhône-Alpes	1	.	10	6	6349
Total	12	2	96	90	54167

* Inséminations intra-utérines (en intraconjugale ou avec sperme de donneur) et inséminations intra-cervicales (avec don de sperme) réalisées en 2015

Seuls 2 des 90 laboratoires d'insémination artificielle (2,2%) ont fait une déclaration d'AMP vigilance en 2016.

VI. Bilan des actions 2016

VI.1 Appui par le groupe de travail AMP vigilance

Deux réunions du groupe de travail d'AMP vigilance, composé d'experts externes et d'évaluateurs internes, se sont tenues en 2016 à l'Agence de la biomédecine. Par ailleurs, ses membres ont été sollicités à plusieurs reprises par le pôle sécurité-qualité de l'Agence de la biomédecine via AMP Vigie pour contribuer à la réflexion et à l'expertise de déclarations d'AMP vigilance. La liste des membres du groupe de travail AMP vigilance ainsi que le planning des réunions pour l'année 2016 sont présentés à l'Annexe III.

De plus, le décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif aux dispositifs de biovigilance et d'AMP vigilance introduisant de nouvelles notions telles que la surveillance des effets indésirables attendus en complément du système de notification des effets indésirables inattendus et des incidents graves, l'Agence de la biomédecine souhaite restructurer ce groupe de travail en y introduisant de nouvelles compétences.

VI.2 Thématique « risques cardio-vasculaire »

L'Agence de la biomédecine a été informée (cf. rapport annuel d'AMP vigilance 2015) du décès par infarctus du myocarde d'une patiente engagée dans une procédure de fécondation in vitro intraconjugale au terme d'un protocole long de stimulation (décès survenu la veille de sa ponction ovocytaire). A ce cas s'ajoutent 10 autres déclarations réceptionnées en AMP-vigilance depuis 2009 faisant état d'accidents cardio-vasculaires artériels chez des patientes traitées par des médicaments inducteurs de l'ovulation dans le cadre de leur parcours en AMP.

Aussi, le groupe de travail en AMP vigilance a souhaité qu'une sensibilisation des acteurs soit réalisée par le biais de la diffusion d'un bulletin d'information. Ce document, publié en décembre 2016 et disponible sur le site internet de l'Agence de la biomédecine (https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/newsletter_amp_vigilance_numero_decembre_2016.pdf), rappelle les principaux facteurs de risques thrombo-emboliques artériels qui doivent être évalués préalablement aux stimulations ovariennes en AMP.

Les occlusions artérielles au cours de l'AMP restent rares mais en l'absence d'études spécifiques, leur incidence est inconnue^h. Limiter les risques de syndrome d'hyper-stimulation (SHO) paraît être le facteur essentiel de prévention de ces thromboses. Néanmoins, procéder, lors du bilan initial de prise en charge d'une patiente devant recevoir un traitement inducteur de l'ovulation, à l'appréciation individuelle de ses facteurs de risques cardio-vasculaires modifiables, que sont le tabagisme, le surpoids, les dyslipémies, l'hyper-tension artérielle, le diabète et la sédentarité semble également important.

^h Recommandations de l'ABM. Thromboses artérielles et veineuses dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation : prévention et prise en charge. Juillet 2013.

Ce bilan doit permettre d'adapter, outre la prise en charge médicamenteuse en fonction des recommandations de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santéⁱ, les mesures hygiéno-diététiques à mettre en œuvre pour tendre à minimiser ces risques préalablement au traitement de stimulation ovarienne et pendant toute la durée du traitement et de la grossesse.

VI.3 Sécurisation des récipients cryogéniques

Deux réunions de travail sur la sécurisation des récipients cryogéniques ont eu lieu en 2016 sous l'égide de l'Agence de la biomédecine avec des représentants de l'ANSM, de l'établissement français du sang et des représentants des sociétés savantes (BLEFCO et FEHTC) à la demande du directeur général de la santé, au vu de la récurrence des incidents concernant des pertes de contenu de récipients cryogéniques, afin de disposer d'un avis en opportunité sur l'intérêt d'une vérification du parc et les moyens à mettre en œuvre le cas échéant.

Plus largement, ces réunions ont également eu pour objectif de discuter des modalités d'amélioration des pratiques dans les unités de thérapie cellulaire, les banques de tissus et les centres d'assistance médicale à la procréation (AMP) disposant d'une zone de conservation et de récipients cryogéniques à remplissage automatique ou manuel.

Les 2 déclarations d'AMP vigilance (voir paragraphe V.3.3.3) faisant état de remontées en températures de cuves avec des répercussions potentielles sur la qualité des produits conservés ou des pertes de produits étaient en lien avec une défaillance matérielle observée sur des récipients non raccordés (rupture de vide de la double enveloppe liée à une fissure du col époxy).

Une sensibilisation des acteurs sur le bon usage de cuves à remplissage manuel a été faite via la diffusion du bulletin d'information d'AMP vigilance en mars 2016 et une enquête sur l'état du parc et des installations (enquête déjà réalisée en 2006) a été réalisée. La nécessité d'une révision des exigences réglementaires en matière de sécurisation des dispositifs cryogéniques non raccordés a été actée et les futures bonnes pratiques en AMP dont la publication est attendue pour 2017 devraient prendre en compte des mesures de minimisation des risques du type « mise en place d'alarme de niveau bas ». Par ailleurs, une vérification du parc des oxymètres OLDHAM CTX300 a été entreprise par le fabricant en lien avec l'Agence de la biomédecine. Enfin, un travail de rédaction d'un guide d'aide à la gestion d'une salle de cryoconservation est en cours à l'Agence de la biomédecine (diffusion prévue fin 2017).

VI.4 Thématique « Hémopéritoines »

Les déclarations relatives à la survenue d'un hémopéritoine post-ponction ovocytaire représentent une part importante des événements indésirables déclarés chaque année (45/381, soit 11,8%). Au niveau national, en rapportant ce nombre de déclarations à l'activité de ponction, le taux d'hémopéritoines est de l'ordre de 0.08% en 2015.

ⁱ Recommandations de l'ANSM. Les médicaments inducteurs de l'ovulation : les gonadotrophines. Avril 2007.

Aussi, comme mentionné dans le rapport annuel de 2015, il a été décidé de mettre en place une étude destinée d'une part à aider les centres pour l'analyse systémique des causes pouvant favoriser la survenue d'un saignement et orienter les mesures correctives locales et d'autre part, à tenter d'identifier des facteurs de risques prédictifs de survenue d'hémopéritoïnes en comparant les cas à des témoins (cf. protocole - Annexe IV).

Le questionnaire, présenté en Annexe IV, a été élaboré et validé par le groupe de travail en AMP vigilance et testé sur les déclarations d'hémopéritoïne réceptionnée fin 2015. Les questionnaires ont été envoyés à chaque déclaration d'hémopéritoïne sévère à partir de mars 2016. En 2016, parmi les 36 questionnaires envoyés, 20 ont été renvoyés à l'Agence. Une relance est effectuée tous les 2 mois auprès des centres. La durée prévisionnelle de l'enquête est de 3 à 4 ans afin de disposer d'un nombre minimum de sujets nécessaire à l'étude des facteurs de risque (effectif calculé à 150 cas et 300 témoins).

VI.5 Evolutions de l'outil AMP Vigie

Le travail de refonte ergonomique de l'outil AMP Vigie et la simplification de la fiche de déclaration ont été poursuivis en 2016 et devraient être finalisés en début d'année 2018.

VI.6 Participation au développement du futur portail des vigilances

Dans la continuité du travail initié en 2015, l'Agence de la biomédecine a participé à la poursuite du développement du portail de signalements des événements indésirables initié par la direction générale de la santé. Ce dispositif, dont l'ouverture au grand public et aux professionnels de santé est prévue début 2017, n'a pas vocation à se substituer au système informatique existant pour l'AMP Vigilance (AMP Vigie), mais il vient en complément afin de permettre aux professionnels des établissements qui ne disposent pas de correspondants locaux d'AMP vigilance ou aux professionnels du secteur libéral d'effectuer des déclarations directement auprès de l'Agence de la biomédecine. Pour les établissements qui disposent d'un centre d'AMP et d'un CLA, la déclaration se fera toujours via AMP Vigie et le portail aura vocation à rediriger les professionnels de santé vers leur CLA.

VI.7 Participation aux systèmes de vigilance sanitaire

La gestion des déclarations multi-vigilances a été facilitée par les échanges avec l'ANSM, mais aussi par la participation aux différentes réunions de coordination (réunions hebdomadaires de sécurité sanitaire pilotées par le directeur général de la santé (DGS), réunions de la commission spécialisée de sécurité des patients pilotées par le Haut conseil de santé publique, réunions du Comité d'animation des systèmes d'agence (CASA) pilotées par la DGS).

Une réunion bilatérale ANSM/ABM a eu lieu le 8 mars 2016 dans le cadre de la réflexion concernant la procédure d'échanges des données pour les syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères.

VI.8 Formation – Information

Le dispositif d'AMP vigilance a fait l'objet d'un enseignement dans le cadre de formations universitaires :

- au Master Pro 2 « Vigilance et sécurité sanitaire - Paris 5 » en février 2016 ;
- au DIU « droit médical et gestion des risques médicaux – Paris 13 » en janvier 2016.

Parallèlement, des dispositifs pédagogiques de formation/information ont été mis à disposition des professionnels :

- une formation en télé-enseignement en AMP vigilance a été mise en ligne en septembre 2016 sur la plate plateforme de formation de l'Agence (<https://biomedform.elmg.net/ets/content/persopage.php?action=see&pageid=58>). Cette formation va permettre aux correspondants locaux d'AMP vigilance d'avoir accès à un contenu pédagogique adapté à l'exercice de leur mission. Cette formation fera l'objet d'une actualisation pour tenir compte des nouvelles dispositions introduite par le décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif aux dispositifs de biovigilance et de vigilance en assistance médicale à la procréation
- La publication de bulletins d'information en AMP vigilance disponibles sur le site internet de l'Agence (<https://www.agence-biomedecine.fr/AMP-Vigilance#2>)

Enfin, l'Agence a organisé la 6^{ème} réunion des CLA le 21 septembre à la maison de la Chimie à Paris, en marge du congrès de la fédération française de l'étude de la reproduction (FFER). Cette réunion avait pour objectifs d'informer les professionnels et notamment les CLA des actualités du dispositif d'AMP vigilance, de promouvoir ce dispositif en sensibilisant les professionnels à l'intérêt d'intégrer cette vigilance dans leurs pratiques et d'organiser un retour et un partage d'expériences entre professionnels.

Cette réunion nationale des CLA s'est déroulée en deux parties :

- une première partie consacrée aux actualités et à la présentation du futur décret d'AMP vigilance ;
- une deuxième partie consacrée aux retours d'expériences par les professionnels. Cette session s'est articulée autour du thème « Incidents graves en AMP et impact psychologique », à partir d'exemples tels que la perte du contenu des récipients cryogéniques ou les erreurs d'attribution. Le résumé de ces interventions est disponible dans le bulletin d'AMP vigilance de décembre 2016.

VI.9 Alertes épidémiologiques liées aux nouveaux risques infectieux

L'évaluation des risques infectieux liés aux voyages est en dehors du champ de l'AMP vigilance (puisque'il s'agit de la gestion de risques a priori) néanmoins, l'AMP vigilance apporte par son retour d'expérience des informations précieuses pour leur élaboration.

L'appréciation de ces risques et leur impact dans les activités d'AMP restent difficiles à estimer en raison d'une part, du manque de données bibliographiques sur les conséquences du risque dans ce

domaine spécifique et d'autre part de l'absence d'outil permettant une recherche simple des pathogènes en fonction des zones géographiques. D'une façon générale, les mêmes constats sont réalisés pour les autres éléments issus du corps humain (organes, tissus, cellules, lait maternel).

L'Agence de la biomédecine souhaite revoir, en lien à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm), le mode de communication sur ces risques (jusqu'alors, la communication était essentiellement axée sur les organes/tissus/cellules par l'intermédiaire de courriers aux équipes sur les risques épidémiques par agents pathogènes) pour l'élargir aux situations endémiques en incluant l'ensemble des éléments issus du corps humain (dont les gamètes en fonction du risque de transmission) et en favorisant une recherche par zone géographique et non plus par agent pathogène. Par ailleurs, toujours en lien avec l'Ansm, l'Agence de la biomédecine souhaite que soient revues les recommandations concernant les mesures à mettre en œuvre, le cas échéant, vis-à-vis de la sélection des donneurs (tests biologiques complémentaires, échantillonnage, mesure de suivi...) en y incluant une réflexion systématique sur les gamètes au vu des données scientifiques sur l'existence du risque.

Il est précisé que pour l'AMP, un travail de fond est à réaliser en ce qui concerne la bibliographie, les recommandations et le champ d'application de ces alertes (don, intraconjugale,...).

VII. Perspectives pour les années 2017 et 2018

Pour les années 2017 et 2018, les perspectives du pôle sécurité-qualité sont notamment les suivantes :

- Mettre en œuvre la méthodologie des référentiels de risque et éditer un référentiel pour une des activités d'AMP (choix de l'activité non encore arrêté) ;
- Développer et mettre à disposition des professionnels un dispositif de surveillance en temps quasi-réel des effets indésirables considérés comme attendus et critiques au regard des référentiels de risques ;
- Développer l'utilisation de la typologie MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) pour la classification des effets indésirables. MedDRA est une terminologie médicale standardisée utilisée dans de nombreux domaines médicaux notamment en vigilance pour le typage des effets indésirables. Son utilisation étant déjà validée dans le domaine des vigilances, il semble intéressant de s'y référer pour regrouper les effets indésirables déclarés en AMP vigilance afin d'avoir une présentation plus homogène ;
- Mettre à disposition des correspondants locaux d'AMP vigilance un module révisé de formation en e-learning sur l'AMP vigilance en lien avec la publication du nouveau décret ;
- Mettre en production la nouvelle version d'AMP Vigie qui concerne à la fois la simplification de la fiche de déclaration et une amélioration de l'ergonomie générale de l'outil ;
- Enrichir le dispositif d'info-service permettant à chaque CLA d'avoir une vision des principaux effets indésirables et incidents déclarés par son établissement en comparaison avec les données nationales ;
- Participer à la révision des bonnes pratiques en AMP pour renforcer, le cas échéant, les exigences réglementaires au vu des déclarations, notamment en ce qui concerne les problématiques d'identitovigilance ainsi que le renforcement des dispositifs d'alarme des réceptacles cryogéniques ;
- Développer, en lien avec la mission d'inspection, des campagnes ciblées concernant la cartographie des risques élaborée par les centres d'AMP vis-à-vis des problématiques d'identitovigilance ;
- Mettre en place un Comité de vigilance en AMP comprenant des experts externes participant à

l'évaluation des déclarations critiques et à la priorisation/rédaction des thématiques sur la minimisation des risques ;

- Poursuivre les différents travaux initiés en 2016 concernant les thématiques en cours (enquête hémopéritoines, sécurisation des récipients cryogéniques) et aborder de nouveaux sujets ;
- Adresser à chaque établissement un pré-rapport d'AMP vigilance contenant les données compilées déclarées par chaque centre afin de faciliter le travail de mise en perspective qui sera attendu de la part de chaque CLA dans le cadre de ses missions de rédaction d'un rapport annuel à adresser à l'ABM avant le 31 mars de chaque année ;
- Développer le concept de surveillance des effets indésirables attendus au sein des Etats membres de la communauté européenne et participer à la révision de la Directive européenne 2004/23/CE.

VIII. GLOSSAIRE

AMP vigilance : dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation qui a pour objet de surveiller de façon systématique tous les événements indésirables en vue de limiter la probabilité de survenue des incidents graves et des effets indésirables inacceptables au regard du rapport bénéfices / risques de l'acte thérapeutique dans une indication donnée.

ARS : Agence régionale de santé.

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

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

Effet indésirable : réaction nocive liée ou susceptible d'être liée aux gamètes, tissus germinaux ou embryons ou aux activités d'AMP. Sont considérés comme graves les effets indésirables ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger, entraîné une invalidité ou une incapacité ou provoqué ou prolongé une hospitalisation ou tout autre état morbide. Sont considérés comme inattendus (ou inacceptables) les effets indésirables graves ou non graves dont la nature, la sévérité ou l'évolution n'est pas attendue au regard des référentiels de l'Agence de la biomédecine ou compte tenu de l'état de santé du donneur, du patient ou de la personne issue d'un acte d'AMP concernés.

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

IA : Insémination artificielle.

ICSI : Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde.

Incident : accident ou erreur susceptible d'engendrer un effet indésirable, un défaut de qualité ou de sécurité des gamètes, tissus germinaux ou embryons ou une perte de ces éléments. Sont considérés comme graves, les incidents susceptibles d'engendrer un effet indésirable grave ou inattendu, une erreur d'attribution des gamètes, tissus germinaux ou embryons et une perte importante des mêmes éléments au cours de la tentative d'AMP ainsi que toute fréquence anormalement élevée de survenue d'incidents ou d'effets indésirables attendus.

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

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

IX. ANNEXES

Annexe I - Décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif aux dispositifs de biovigilance et de vigilance en assistance médicale à la procréation

Annexe II - Fiche de déclaration d'incident ou d'effet indésirable d'AMP vigilance

Annexe III - Composition du groupe de travail AMP vigilance : liste des membres et planning des réunions

Annexe IV - Protocole et questionnaire de l'étude « hémopéritoines post-ponction folliculaire »

Annexe I

Décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif aux dispositifs de biovigilance et de vigilance en assistance médicale à la procréation

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

Décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif aux dispositifs de biovigilance et de vigilance en assistance médicale à la procréation

NOR : AFSP1622020D

Publics concernés : praticiens de santé appartenant à un organisme autorisé à pratiquer des activités d'assistance médicale à la procréation et professionnels de santé appartenant à des établissements ou organismes autorisés à exercer des activités portant sur les éléments et produits du corps humain utilisés à des fins thérapeutiques.

Objet : dispositifs de biovigilance et de vigilance en assistance médicale à la procréation.

Entrée en vigueur : le décret entre en vigueur le lendemain de sa publication.

Notice : l'article 173 de la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé prévoit le transfert de la biovigilance (pour le lait maternel, les organes, les tissus, les cellules et les préparations de thérapie cellulaire) de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé à l'Agence de la biomédecine. Ce même article renvoie à un décret le soin de définir les modalités de ce transfert. Le présent texte modifie les dispositions actuelles relatives au dispositif de biovigilance, notamment en ce qui concerne les missions respectives des personnes morales et physiques intervenant dans ce dispositif. Par ailleurs, à cette occasion, les dispositions en vigueur du dispositif de vigilance en assistance médicale à la procréation sont harmonisées avec celles de la biovigilance.

Références : le décret est pris pour l'application de l'article 173 de la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. Le code de la santé publique modifié par le présent décret peut être consulté, dans sa version issue de cette modification, sur le site Légifrance (<http://www.legifrance.gouv.fr>).

Le Premier ministre,

Sur le rapport de la ministre des affaires sociales et de la santé,

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 1211-7 et L. 1418-1 ;

Vu la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé, notamment son article 165 ;

Le Conseil d'Etat (section sociale) entendu,

Décète :

Art. 1^{er}. – La section 3 du chapitre unique du titre I^{er} du livre II de la première partie réglementaire du code de la santé publique est remplacée par les dispositions suivantes :

« Section 3

« Biovigilance

« Sous-section 1

« Dispositions générales

« Art. R. 1211-29. – I. – Le dispositif de biovigilance porte sur :

« 1^o Les éléments et produits du corps humain et leurs dérivés utilisés à des fins thérapeutiques ainsi que sur les dispositifs médicaux les incorporant ;

« 2^o Les activités relatives à ces éléments, produits ou dérivés telles que mises en œuvre par les personnes mentionnées à l'article R. 1211-32 ;

« 3^o Les donneurs d'éléments ou de produits du corps humain, les patients et les receveurs qui ont recours à la greffe ou à l'administration à des fins thérapeutiques de ces éléments, produits ou dérivés.

« II. – Les dispositions de la présente section ne s'appliquent pas :

« 1^o Aux produits sanguins labiles qui sont soumis au dispositif mentionné à l'article L. 1221-13 ;

« 2^o Aux gamètes, aux tissus germinaux et aux embryons qui sont soumis au dispositif mentionné aux articles R. 2142-39 à R. 2142-49 ;

« 3^o Aux médicaments et aux dispositifs médicaux autres que ceux mentionnés au 1^o du I ;

- « 4° Aux recherches impliquant la personne humaine portant sur le 1° du I du présent article.
- « *Art. R. 1211-30.* – La biovigilance a pour objet de :
- « 1° Surveiller de façon systématique tous les incidents et tous les effets indésirables ;
- « 2° Signaler sans délai les incidents graves et les effets indésirables inattendus au correspondant local de biovigilance ;
- « 3° Déclarer sans délai à compter de leur signalement les incidents graves et les effets indésirables inattendus à l'Agence de la biomédecine ;
- « 4° Analyser, évaluer et exploiter ces informations en vue de limiter la probabilité de survenue de tout nouvel incident grave ou effet indésirable inattendu ou d'en diminuer la gravité ;
- « 5° Réaliser toute investigation ou étude portant sur les incidents graves et les effets indésirables inattendus.
- « *Art. R. 1211-31.* – Pour l'application de la présente section, on entend par :
- « 1° Incident : accident ou erreur lié aux activités portant sur les éléments, produits ou dérivés mentionnés au 1° du I de l'article R. 1211-29 entraînant ou susceptible d'entraîner :
- « a) Un effet indésirable chez les personnes mentionnées au 3° du I de l'article R. 1211-29 ;
- « b) Une perte de l'élément, produit ou dérivé ;
- « c) Un défaut de qualité ou de sécurité de l'élément, produit ou dérivé ;
- « 2° Incident grave :
- « a) Tout incident entraînant ou susceptible d'entraîner :
- « – un effet indésirable grave ou un effet indésirable inattendu chez les personnes mentionnées au 3° du I de l'article R. 1211-29 ;
- « – toute perte importante de l'élément, produit ou dérivé empêchant la réalisation de la greffe ou de l'administration du produit ;
- « b) Toute fréquence anormalement élevée de survenue d'incidents ou d'effets indésirables attendus ;
- « c) Toute information concernant le donneur ou le don, découverte de façon fortuite après le prélèvement et dont les conséquences sont susceptibles d'entraîner un risque pour la santé des patients et des receveurs ;
- « 3° Effet indésirable : réaction nocive survenant chez les personnes mentionnées au 3° du I de l'article R. 1211-29 liée ou susceptible d'être liée à un élément, produit ou dérivé mentionné au 1° du I de l'article R. 1211-29 ou aux activités mentionnées au 2° du même I ;
- « 4° Effet indésirable grave : effet indésirable ayant entraîné la mort ou ayant mis la vie en danger, entraîné une invalidité ou une incapacité, ou provoqué ou prolongé une hospitalisation ou tout autre état morbide ;
- « 5° Effet indésirable inattendu : effet indésirable grave ou non grave dont la nature, la sévérité, l'évolution n'est pas attendue au regard des critères définis par l'Agence de la biomédecine dans les conditions prévues au 7° de l'article R. 1211-33 ou compte tenu de l'état de santé des personnes mentionnées au 3° du I de l'article R. 1211-29 ;
- « 6° Surveillance : le fait pour les professionnels intervenant dans les activités mentionnées au 2° du I de l'article R. 1211-29 d'enregistrer tous les incidents et effets indésirables ;
- « 7° Signalement : le fait pour les professionnels intervenant dans les activités mentionnées au 2° du I de l'article R. 1211-29 d'informer le correspondant local de biovigilance de tout incident grave ou effet indésirable inattendu qu'ils ont repéré dans le cadre de leur mission de surveillance ;
- « 8° Déclaration : le fait pour les correspondants locaux de biovigilance ou, le cas échéant, pour tout professionnel intervenant dans les activités mentionnées au 2° du I de l'article R. 1211-29, de porter à la connaissance de l'Agence de la biomédecine au moyen de la déclaration mentionnée au 9° de l'article R. 1211-33 les éléments d'information relatifs aux incidents graves ou effets indésirables inattendus permettant à cette agence de mettre en œuvre les actions mentionnées aux 3° et 4° de l'article R. 1211-33 et à l'article R. 1211-34.

« *Sous-section 2*

« *Système national de biovigilance*

- « *Art. R. 1211-32.* – Les acteurs du dispositif de biovigilance sont :
- « 1° L'Agence de la biomédecine ;
- « 2° L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;
- « 3° Les établissements ou organismes suivants :
- « a) Les établissements et organismes autorisés à effectuer les activités de prélèvement et de collecte en application des articles L. 1233-1, L. 1242-1 et L. 2323-1 ;
- « b) Les établissements et organismes autorisés à effectuer les activités de préparation, de traitement, de conservation, de distribution, de cession, de délivrance, d'importation et d'exportation en application des articles L. 1243-2, L. 1245-5 et L. 2323-1 ;
- « c) Les établissements et organismes autorisés à effectuer les activités de greffe et d'administration d'éléments et produits du corps humain en application des articles L. 1234-2 et L. 1243-6 ;
- « 4° Les professionnels suivants :
- « a) Tout professionnel intervenant dans les activités mentionnées au 3° ;

« b) Tout professionnel intervenant dans la fabrication, la distribution, l'importation et l'exportation de dispositifs médicaux incorporant des éléments, produits ou dérivés mentionnés au 1^o du I de l'article R. 1211-29 ;

« c) Tout professionnel de santé impliqué dans la prise en charge thérapeutique des personnes mentionnées au 3^o du I de l'article R. 1211-29 ou ayant connaissance d'un effet indésirable qui, au vu des informations en sa possession, lui semble lié aux activités mentionnées au 2^o du même I.

« Art. R. 1211-33. – L'Agence de la biomédecine assure la mise en œuvre du dispositif de biovigilance.

« Dans ce cadre, l'agence :

« 1^o Anime et coordonne les actions des différents intervenants ;

« 2^o Veille au respect des procédures organisées par la présente section ;

« 3^o Évalue les informations qui lui sont déclarées, y compris les résultats des investigations menées par le correspondant local de biovigilance et les mesures correctives mises en place ;

« 4^o Après évaluation de ces informations, met en œuvre les dispositions prévues à l'article R. 1211-34 ;

« 5^o Peut demander aux correspondants locaux de biovigilance de mener toute investigation et toute étude ;

« 6^o Procède ou fait procéder, sous son contrôle, à des enquêtes épidémiologiques et à des études ;

« 7^o Élabore, en lien avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et les sociétés savantes, les critères destinés à aider les professionnels à identifier les effets indésirables attendus liés aux activités mentionnées au 2^o du I de l'article R. 1211-29. Ces critères sont établis, par indication thérapeutique, sur la base des données de la littérature scientifique jugées pertinentes et sont mis à disposition des professionnels de santé et des correspondants locaux de biovigilance. Ils sont fixés par décision du directeur général de l'Agence de la biomédecine. En l'absence de tels critères pour une indication thérapeutique, tout effet indésirable est déclaré à l'Agence de la biomédecine ;

« 8^o Établit, en lien avec les professionnels concernés, des seuils au-delà desquels la fréquence de survenue des incidents et effets indésirables attendus nécessite un signalement et une déclaration sans délai. Ces seuils sont fixés par décision du directeur général de l'Agence de la biomédecine ;

« 9^o Établit un modèle pour la déclaration mentionnée au 8^o de l'article R. 1211-30 ;

« 10^o Établit le modèle du rapport annuel mentionné au 10^o de l'article R. 1211-37 ;

« 11^o Établit et tient à jour la liste des correspondants locaux de biovigilance ;

« 12^o Établit un rapport annuel du dispositif de biovigilance sur la base des rapports annuels des correspondants locaux de biovigilance. Ce rapport est adressé chaque année au ministre chargé de la santé, ainsi qu'à la Commission européenne au plus tard le 30 juin. Il est également adressé au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

« Art. R. 1211-34. – Après évaluation des informations qui lui sont déclarées, le directeur général de l'Agence de la biomédecine analyse la pertinence des mesures correctives mises en place. Si ces dernières lui semblent insuffisantes ou inappropriées, il en informe, sans délai, le correspondant local de biovigilance qui lui a déclaré l'événement, et le cas échéant, il propose des recommandations.

« Il élabore, le cas échéant, des recommandations en vue de limiter la probabilité de survenue des incidents graves ou effets indésirables inattendus, et d'en diminuer la gravité. Il informe de ces recommandations les correspondants locaux de biovigilance concernés.

« S'il constate, après évaluation des informations qui lui sont déclarées, que celles-ci nécessitent des mesures relevant des prérogatives de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ou de l'agence régionale de santé, il transmet aux directeurs des agences concernées les éléments leur permettant de prendre les mesures nécessaires.

« Les modalités de transmission de ces informations, notamment les délais de transmission et les procédures mises en œuvre, sont fixées par voie de convention entre le directeur général de l'Agence de la biomédecine et, d'une part, le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et, d'autre part, les directeurs généraux de chacune des agences régionales de santé.

« Sous-section 3

« Système local de biovigilance

« Art. R. 1211-35. – Les établissements et organismes mentionnés au 3^o de l'article R. 1211-32 organisent la mise en place du système local de biovigilance en mettant notamment à la disposition des professionnels les outils nécessaires à la mise en œuvre de leurs missions de surveillance, de signalement ou de déclaration des incidents et effets indésirables. L'Agence de la biomédecine propose les outils de méthodologie pour ce faire.

« Le système local de biovigilance prévoit les modalités d'information du directeur de l'établissement et de la commission médicale d'établissement, de la commission médicale ou de la conférence médicale.

« Art. R. 1211-36. – I. – Les établissements et organismes mentionnés au 3^o de l'article R. 1211-32 désignent au moins un correspondant local de biovigilance et un suppléant.

« Dès leur désignation, l'identité, la qualité, l'expérience et les coordonnées du correspondant local de biovigilance et de son suppléant sont communiquées à l'Agence de la biomédecine par le responsable de la structure dans laquelle le correspondant et son suppléant exercent leurs fonctions.

« Les dispositions de la présente sous-section s'appliquent également au suppléant du correspondant local de biovigilance.

« II. – Le correspondant local du dispositif de biovigilance est un médecin ou, en l'absence de médecin, un pharmacien ou un infirmier disposant d'une expérience d'au moins trois ans dans les domaines de compétence couverts par les activités mentionnées dans la présente section.

« Art. R. 1211-37. – I. – Le correspondant local de biovigilance est chargé de :

« 1° S'assurer de la mise en place d'une surveillance des incidents et des effets indésirables par les professionnels de santé impliqués dans les activités mentionnées au 2° du I de l'article R. 1211-29 ;

« 2° Recueillir, conserver et rendre accessibles les informations qui lui sont communiquées relatives aux incidents et aux effets indésirables ;

« 3° Identifier et déclarer sans délai à l'Agence de la biomédecine les incidents graves et les effets indésirables inattendus ;

« 4° Informer, le cas échéant, les autres correspondants locaux de biovigilance ;

« 5° Informer les correspondants des autres vigilances si d'autres systèmes de vigilance sont concernés ;

« 6° Procéder aux investigations des incidents graves et effets indésirables inattendus qui lui sont signalés ou en assurer la coordination et s'assurer de la mise en place, le cas échéant, des mesures correctives par le professionnel de santé concerné ;

« 7° Informer l'Agence de la biomédecine des résultats de ces investigations et des mesures correctives mises en place, le cas échéant ;

« 8° Avertir l'Agence de la biomédecine de toute difficulté susceptible de compromettre le bon fonctionnement du dispositif ;

« 9° Transmettre chaque année avant le 31 mars à l'Agence de la biomédecine un rapport annuel comportant une synthèse de tous les incidents et effets indésirables ainsi que leur fréquence de survenue au regard des activités. Le modèle de rapport est fixé par le directeur général de l'Agence de la biomédecine.

« II. – Outre les missions mentionnées au I du présent article, le correspondant local de biovigilance qui exerce ses missions dans un établissement ou organisme mentionné au *a* ou au *c* du 3° de l'article R. 1211-32, est chargé de :

« 1° S'assurer de la mise en place, par les professionnels concernés par ces activités, des procédures de recueil et de conservation de toute information utile à la traçabilité de ces éléments ou produits de façon à permettre d'établir un lien entre donneur et receveurs et à établir tout lien entre les éléments ou produits qui ont été utilisés à des fins thérapeutiques et les produits qui sont entrés en contact avec eux ;

« 2° Veiller à la qualité et à la fiabilité des informations mentionnées au 1° ;

« 3° Collaborer, dans le cadre de ses missions, avec les équipes de prélèvement ou de greffe de l'établissement de santé ou de la structure à laquelle il est rattaché, ainsi que, le cas échéant, avec la structure de coordination hospitalière du prélèvement.

« III. – Lors des investigations portant sur des incidents graves ou des effets indésirables inattendus, les correspondants locaux de biovigilance des établissements ou organismes mentionnés au *a* et au *c* du 3° de l'article R. 1211-32 mettent à la disposition des correspondants locaux de biovigilance des établissements ou organismes mentionnés au *b* du 3° du même article :

« 1° Les données permettant d'assurer la traçabilité de ces éléments ou produits ainsi qu'à celle des produits entrant en contact avec ces derniers ;

« 2° Les échantillons biologiques ayant servi à réaliser les recherches des marqueurs biologiques d'infection chez le donneur ou sur l'élément prélevé aux fins d'analyses ultérieures.

« Art. R. 1211-38. – Chaque établissement ou organisme mentionné au *a* ou au *c* du 3° de l'article R. 1211-32, veille à ce qu'une procédure soit mise en place permettant d'empêcher l'utilisation des éléments, produits ou dérivés mentionnés au 1° du I de l'article R. 1211-29 susceptibles de présenter un défaut de qualité ou de sécurité.

« Art. R. 1211-39. – Sans préjudice de l'obligation mentionnée à l'article L. 1413-14 :

« 1° Tout professionnel de santé exerçant dans un établissement ou une structure disposant d'un correspondant local de biovigilance et qui a connaissance de la survenue d'un incident grave ou effet indésirable inattendu le signale sans délai à ce correspondant ou, à défaut, à son suppléant. En cas d'empêchement du correspondant local et de son suppléant, le professionnel de santé déclare sans délai à l'Agence de la biomédecine tout incident grave ou effet indésirable inattendu ;

« 2° Tout professionnel de santé exerçant dans un établissement ou une structure ne disposant pas d'un correspondant local qui a connaissance de la survenue d'un incident grave ou d'un effet indésirable inattendu le déclare sans délai à l'Agence de la biomédecine ;

« 3° Tout autre professionnel de santé ayant connaissance d'un effet indésirable qui, au vu des informations en sa possession, lui semble lié aux éléments, produits ou dérivés mentionnés au 1° du I de l'article R. 1211-29 ou aux activités mentionnées au 2° de ce même I le signale sans délai au correspondant local de la structure qui est intervenue dans le cadre des activités en cause ou qui a pris en charge la personne concernée par l'effet indésirable. »

Art. 2. – La section 8 du chapitre II du titre IV du livre I^{er} de la deuxième partie réglementaire du code de la santé publique est remplacée par les dispositions suivantes :

« Section 8

« Dispositif de vigilance en assistance médicale à la procréation

« Sous-section 1

« Dispositions générales

« Art. R. 2142-39. – I. – Le dispositif de vigilance en assistance médicale à la procréation porte sur :

« 1^o Les gamètes, les tissus germinaux et les embryons utilisés à des fins d'assistance médicale à la procréation ;

« 2^o Les activités relatives à ces gamètes, tissus germinaux et embryons telles que mises en œuvre par les personnes mentionnées à l'article L. 2142-1 ;

« 3^o Les personnes qui ont recours à l'assistance médicale à la procréation ou en sont issues, les donneurs de gamètes, les personnes prises en charge en vue d'une préservation de la fertilité.

« II. – Les dispositions de la présente section ne s'appliquent pas aux autres tissus et cellules qui sont soumis au dispositif mentionné à l'article L. 1211-7 ni aux recherches biomédicales menées dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation mentionnées à l'article R. 1125-14.

« Art. R. 2142-40. – La vigilance en assistance médicale à la procréation a pour objet de :

« 1^o Surveiller de façon systématique tous les incidents et tous les effets indésirables ;

« 2^o Signaler sans délai les incidents graves et les effets indésirables inattendus au correspondant local ;

« 3^o Déclarer, sans délai à compter de leur signalement, les incidents graves et les effets indésirables inattendus à l'Agence de la biomédecine ;

« 4^o Analyser, évaluer et exploiter ces informations en vue de limiter la probabilité de survenue de tout nouvel incident grave ou effet indésirable inattendu ou d'en diminuer la gravité ;

« 5^o Réaliser toute investigation ou étude portant sur les incidents graves et les effets indésirables inattendus.

« Art. R. 2142-41. – Pour l'application de la présente section, on entend par :

« 1^o Incident : accident ou erreur lié aux activités portant sur les gamètes, tissus germinaux ou embryons mentionnés au 1^o du I de l'article R. 2142-39, entraînant ou susceptible d'entraîner :

« a) Un effet indésirable chez les personnes mentionnées au 3^o du I de l'article R. 2142-39 ;

« b) Une perte importante de ces gamètes, tissus germinaux ou embryons ;

« c) Un défaut de qualité ou de sécurité de ces gamètes, tissus germinaux ou embryons ;

« 2^o Incident grave :

« a) Tout incident entraînant ou susceptible d'entraîner :

« – un effet indésirable grave ou un effet indésirable inattendu chez les personnes mentionnées au 3^o du I de l'article R. 2142-39 ;

« – toute erreur d'attribution des gamètes, tissus germinaux ou embryons mentionnés au 1^o du I du même article ;

« – toute perte importante des mêmes éléments au cours de la tentative de procréation ;

« b) Toute fréquence anormalement élevée de survenue d'incidents ou d'effets indésirables attendus ;

« c) Toute information concernant le donneur ou le don, découverte de façon fortuite après le prélèvement et dont les conséquences sont susceptibles d'entraîner un risque pour la santé des personnes qui ont recours à un don dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation ou en sont issues ;

« 3^o Effet indésirable : réaction nocive survenant chez les personnes mentionnées au 3^o du I de l'article R. 2142-39 liée ou susceptible d'être liée aux gamètes, tissus germinaux ou embryons mentionnés au 1^o du I de ce même article ou aux activités mentionnées au 2^o du même I ;

« 4^o Effet indésirable grave : effet indésirable ayant entraîné la mort ou ayant mis la vie en danger, entraîné une invalidité ou une incapacité, ou provoqué ou prolongé une hospitalisation ou tout autre état morbide ;

« 5^o Effet indésirable inattendu : effet indésirable grave ou non grave dont la nature, la sévérité, l'évolution n'est pas attendue au regard des critères définis par l'Agence de la biomédecine dans les conditions prévues au 7^o de l'article R. 2142-43 ou compte tenu de l'état de santé des personnes mentionnées au 3^o du I de l'article R. 2142-39 ;

« 6^o Surveillance : le fait pour les professionnels intervenant dans les activités mentionnées au 2^o de l'article R. 2142-39 d'enregistrer tous les incidents et effets indésirables ;

« 7^o Signalement : le fait pour les professionnels intervenant dans les activités mentionnées au 2^o de l'article R. 2142-39 d'informer sans délai le correspondant local du dispositif de vigilance en assistance médicale à la procréation de tout incident grave ou effet indésirable inattendu qu'ils ont repéré dans le cadre de leur mission de surveillance ;

« 8^o Déclaration : le fait pour les correspondants locaux ou, le cas échéant, pour tout professionnel de santé intervenant dans les activités mentionnées au 2^o de l'article R. 2142-39 de porter à la connaissance de l'Agence de la biomédecine au moyen de la déclaration mentionnée au 9^o de l'article R. 2142-43 les éléments d'information

relatifs aux incidents graves ou effets indésirables inattendus permettant à cette agence de mettre en œuvre les dispositions figurant aux 3° et 4° de l'article R. 2142-43 et à l'article R. 2142-44 ;

« *Sous-section 2*

« *Système national de vigilance en assistance médicale à la procréation*

« Art. R. 2142-42. – Les acteurs du dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation sont :

« 1° L'Agence de la biomédecine ;

« 2° Les établissements de santé, les laboratoires de biologie médicale et les organismes autorisés à exercer les activités mentionnées à l'article L. 2142-1 ;

« 3° Les professionnels suivants :

« a) Les praticiens intervenant dans les établissements de santé, laboratoires de biologie médicale ou organismes mentionnés au 2° ;

« b) Tout autre professionnel de santé ayant connaissance d'un effet indésirable qui, au vu des informations en sa possession, lui semble lié aux activités mentionnées à l'article R. 2142-1.

« Art. R. 2142-43. – Le directeur général de l'Agence de la biomédecine assure la mise en œuvre du dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation.

« Dans ce cadre, l'agence :

« 1° Anime et coordonne les actions des différents intervenants ;

« 2° Veille au respect des procédures organisées par la présente section ;

« 3° Évalue les informations qui lui sont déclarées y compris les résultats des investigations menées par le correspondant local et les mesures correctives mises en place ;

« 4° Après évaluation de ces informations, met en œuvre les dispositions prévues à l'article R. 2142-44 ;

« 5° Peut demander aux correspondants locaux de mener à bien toute investigation et toute étude ;

« 6° Procède ou fait procéder, sous son contrôle, à des enquêtes épidémiologiques et à des études ;

« 7° Élabore, en lien avec les sociétés savantes, les critères destinés à aider les professionnels à identifier les effets indésirables attendus liés aux activités mentionnées au 2° du I de l'article R. 2142-39. Ces critères sont établis, par indication thérapeutique, sur la base des données de la littérature scientifique jugées pertinentes et sont mis à disposition des professionnels de santé et des correspondants locaux. Ils sont fixés par décision du directeur général de l'Agence de la biomédecine. En l'absence de tels critères pour une indication thérapeutique, tout effet indésirable doit être déclaré à l'Agence de la biomédecine ;

« 8° Établit, en lien avec les professionnels concernés, des seuils au-delà desquels la fréquence de survenue des incidents et effets indésirables nécessite un signalement et une déclaration sans délai. Ces seuils sont fixés par décision du directeur général de l'Agence de la biomédecine ;

« 9° Établit un modèle pour la déclaration mentionnée à l'article R. 2142-41 ;

« 10° Établit le modèle du rapport annuel mentionné au 8° de l'article R. 2142-47 ;

« 11° Établit et tient à jour la liste des correspondants locaux du dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation ;

« 12° Établit un rapport annuel du dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation sur la base des rapports annuels des correspondants locaux du dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation. Ce rapport est adressé au ministre chargé de la santé, ainsi qu'à la Commission européenne au plus tard le 30 juin de l'année suivant celle qui est analysée.

« Art. R. 2142-44. – Après évaluation des informations qui lui sont déclarées, le directeur général de l'Agence de la biomédecine analyse la pertinence des mesures correctives mises en place. Si ces dernières lui semblent insuffisantes ou inappropriées, il en informe, sans délai, le correspondant local du dispositif de vigilance en assistance médicale à la procréation qui lui a déclaré l'événement, et le cas échéant, propose des recommandations.

« Il élabore, le cas échéant, des recommandations en vue de limiter la probabilité de survenue des incidents graves ou effets indésirables inattendus, et d'en diminuer la gravité. Il informe de ces recommandations les correspondants locaux du dispositif de vigilance en assistance médicale à la procréation concernés.

« S'il constate, après évaluation des informations qui lui sont déclarées, que celles-ci nécessitent des mesures relevant des prérogatives de l'agence régionale de santé, il transmet aux directeurs concernés les éléments leur permettant de prendre les mesures nécessaires.

« Les modalités de transmission de ces informations, notamment les délais de transmissions et les procédures mises en œuvre, sont fixées par voie de convention entre le directeur général de l'Agence de la biomédecine et les directeurs généraux de chacune des agences régionales de santé.

« *Sous-section 3*

« *Système local de vigilance en assistance médicale à la procréation*

« Art. R. 2142-45. – Les établissements et organismes mentionnés au 2° de l'article R. 2142-42 organisent la mise en place du système local de vigilance en assistance médicale à la procréation en mettant notamment à la disposition des professionnels les outils nécessaires à la mise en œuvre de leurs missions de surveillance, de

signalement ou de déclaration des incidents et effets indésirables. L'Agence de la biomédecine propose des outils de méthodologie pour ce faire.

« Le système local de biovigilance prévoit les modalités d'information du directeur de l'établissement et de la commission médicale d'établissement, de la commission médicale ou de la conférence médicale.

« *Art. R. 2142-46.* – I. – Les établissements et organismes mentionnés au 2° de l'article R. 2142-42 désignent au moins un correspondant local et son suppléant.

« Dès leur désignation, l'identité, la qualité, l'expérience et les coordonnées du correspondant local et de son suppléant sont communiquées à l'Agence de la biomédecine par le responsable de la structure dans laquelle le correspondant et son suppléant exercent leurs fonctions.

« Les dispositions du présent décret s'appliquent également au suppléant du correspondant local.

« II. – Le correspondant local du dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation est un professionnel de santé doté d'une expérience dans ce domaine.

« *Art. R. 2142-47.* – Le correspondant local du dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation est chargé de :

« 1° S'assurer de la mise en place d'une surveillance des incidents et des effets indésirables par les professionnels de santé impliqués dans les activités mentionnées au 2° du I de l'article R. 2142-39 ;

« 2° Recueillir, conserver et rendre accessible les informations qui lui sont communiquées relatives aux incidents et aux effets indésirables ;

« 3° Identifier et déclarer sans délai à l'Agence de la biomédecine les incidents graves et les effets indésirables inattendus ;

« 4° Informer, le cas échéant, les autres correspondants locaux du dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation ;

« 5° Informer les correspondants des autres vigilances concernées si d'autres systèmes de vigilance sont concernées ;

« 6° Procéder aux investigations des incidents graves et effets indésirables inattendus qui lui sont signalés ou en assurer la coordination et s'assurer de la mise en place, le cas échéant, des mesures correctives par le professionnel de santé concerné ;

« 7° Informer l'Agence de la biomédecine des résultats de ces investigations et des mesures correctives mises en place, le cas échéant ;

« 8° Avertir l'Agence de la biomédecine de toute difficulté susceptible de compromettre le bon fonctionnement du dispositif ;

« 9° Transmettre chaque année avant le 31 mars à l'Agence de la biomédecine un rapport annuel comportant une synthèse de tous les incidents et effets indésirables relevés au cours de l'année civile précédente ainsi que leur fréquence de survenue au regard des activités. Le modèle de rapport est fixé par le directeur général de l'Agence de la biomédecine.

« *Art. R. 2142-48.* – Chaque établissement ou organisme mentionné au 2° de l'article R. 2142-42 veille à ce qu'une procédure soit mise en place permettant d'empêcher l'utilisation des gamètes, tissus germinaux ou embryons mentionnés au 1° du I de l'article R. 2142-39 susceptibles de présenter un défaut de qualité ou de sécurité.

« *Art. R. 2142-49.* – Sans préjudice de l'obligation mentionnée à l'article L. 1413-14 :

« 1° Tout professionnel de santé exerçant dans une structure disposant d'un correspondant local du dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation et qui a connaissance de la survenue de tout incident grave ou effet indésirable inattendu le signale sans délai à ce correspondant. En cas d'empêchement du correspondant local ou de son suppléant, le professionnel de santé déclare sans délai à l'Agence de la biomédecine tout incident grave ou effet indésirable inattendu ;

« 2° Tout professionnel de santé exerçant dans un établissement ou une structure ne disposant pas d'un correspondant local qui a connaissance de la survenue d'un incident grave ou d'un effet indésirable inattendu le déclare sans délai à l'Agence de la biomédecine ;

« 3° Tout autre professionnel de santé ayant connaissance d'un effet indésirable qui, au vu des informations en sa possession, lui semble lié aux activités mentionnées au 2° du I de l'article R. 2142-39 le signale sans délai au correspondant local de la structure qui est intervenue dans le cadre des activités en cause ou qui a pris en charge la personne concernée par l'effet indésirable. »

Art. 3. – Les produits thérapeutiques annexes autorisés par le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, en application de l'article L. 1261-2 du code de la santé publique dans sa rédaction antérieure à la loi du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé, demeurent régis par les règles de biovigilance qui leur étaient applicables avant la publication du présent décret jusqu'à la mise en conformité des produits concernés avec le nouveau régime juridique qui leur est applicable, et au plus tard jusqu'au 26 janvier 2019.

Art. 4. – La ministre des affaires sociales et de la santé est chargée de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 29 novembre 2016.

MANUEL VALLS

Par le Premier ministre :

*La ministre des affaires sociales
et de la santé,*

MARISOL TOURAINE

Annexe II

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

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

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

PARTIE A : SIGNALEMENT IMMEDIAT

1. CENTRE DECLARANT

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

2. DESCRIPTION DE L'EVENEMENT

2.1 EVENEMENT CONCERNE

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

2.2 ACTIVITÉ CONCERNÉE

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

2.3 DESCRIPTION DETAILLEE

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

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

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

.....

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

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) : _ _ _ 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 : _ _ / _ _ / _ _ _ _	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 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



Cadre réservé à l'Agence de la biomédecine

2.6 IMPUTABILITE (ESTIMATION INITIALE)³

exclue / improbable possible probable certaine non évaluable

Cadre réservé à l'Agence de la biomédecine

¹ Cf. Annexe 1

² Cf. Annexe 2

³ Cf. Annexe 3

3. MESURES PREVENTIVES ET / OU CORRECTIVES (au moment du signalement)

Des mesures préventives et/ou correctives ont-elles été prises ? Oui Non Ne sait pas

<p>Mesures concernant le patient :</p> <p><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>.....</p> <p>.....</p>
<p>Mesures concernant les embryons, gamètes, tissus germinaux :</p> <p><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>.....</p> <p>.....</p>
<p>Information :</p> <p><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>.....</p> <p>.....</p>
<p>Organisation :</p> <p><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>.....</p> <p>.....</p>
<p>Signalement à une autre vigilance :</p> <p><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>Date de transmission : _ _ / _ _ / _ _ _ _ </p> <p>Décrire les mesures préventives et/ou correctives :</p> <p>.....</p> <p>.....</p>
<p>Autres :</p> <p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas</p>	<p>Décrire les mesures préventives et/ou correctives:</p> <p>.....</p> <p>.....</p>

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

<p>Mesures concernant le patient :</p> <p><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 :</p> <p><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 :</p> <p><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 :</p> <p><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 :</p> <p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas</p>	<p><input type="checkbox"/>Matéριοvigilance <input type="checkbox"/>Pharmacovigilance <input type="checkbox"/>Biovigilance <input type="checkbox"/>Hémovigilance <input type="checkbox"/>Autre(s)</p> <p>Date de transmission : _ _ / _ _ / _ _ _ _ </p> <p>Décrire les mesures préventives et/ou correctives: </p>
<p>Autres :</p> <p><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

Typologie des événements indésirables

		Intitulé de la classe
A/ Événements relatifs aux membres du couple		
1 - Relatif à une stimulation ovarienne ou au traitement associé	a) Erreur ou anomalie d'administration	A1a
	b) HSO avec hospitalisation	A1b
	c) Accident thromboembolique	A1c
	d) Autres	A1d
2 - Relatif à un acte AMP (insémination, ponction folliculaire, transfert embryonnaire, recueil chirurgical de spermatozoïdes, prélèvement de tissu germinale, etc.)	a) Complications opératoires ou anesthésiques	A2a
	b) Maladie transmissible / événement infectieux	A2b
	c) Choc anaphylactique	A2c
	d) Altération grave des gonades	A2d
	e) Autres	A2e
3 – Morbidité ou décès d'un des deux membres du couple directement lié(e) à l'AMP		A3
4 - Autres	Non-respect des obligations réglementaires inhérent au couple (problème d'identification, fraude, etc.)	A4
B/ Événements relatifs aux gamètes ou embryons ou tissus germinaux		
1 - Attribution	a) Erreur d'identification / d'attribution de gamètes ou d'embryons	B1a
	b) Erreur d'analyse dans le cadre du DPI	B1b
2 - Culture et manipulation des gamètes et embryons	a) Cultures contaminées (en dehors de la contamination liée à une infection de l'un ou l'autre des conjoints concernés)	B2a
	b) Fréquence inhabituelle d'altération des gamètes	B2b
	c) Baisse persistante et inhabituelle du taux de fécondation, du pourcentage d'embryons de bonne qualité, du taux de grossesse	B2c
	d) Fréquence inhabituellement élevée d'anomalies de fécondation ou de développement embryonnaire observées chez plusieurs patients (micro-nuclei, 3pn, blocage à 2pn, multi-nucléation embryonnaire, fragmentation embryonnaire, arrêt de développement, etc.)	B2d
3 – Congélation, décongélation et conservation	Baisse persistante et inhabituelle des résultats de la décongélation des gamètes et/ou des embryons	B3
4 - Perte ou destruction accidentelle partielle ou totale de gamètes ou d'embryons	a) Maladresse ou incident lié à un environnement ou à un matériel particulier	B4a
	b) Conservation / décongélation inappropriée	B4b
	c) Transport inapproprié	B4c
	d) Equipement défectueux	B4d
	e) Perte de paillettes ou rupture de paillettes	B4e
	f) Perte de traçabilité	B4f
	g) Acte de malveillance	B4g
	h) défaut de gamètes, tissus germinaux ou embryons	B4h
	i) Autres	B4i
5 – Autres		B5
C/ Événements relatifs à la structure		
1 - Locaux, équipements, procédures	a) Perte de confidentialité ou de sécurité (perte de registre, vol, perte d'anonymat d'un don)	C1a
	b) Indisponibilité d'équipement au cours d'un acte clinique/biologique d'AMP avec perte de chance	C1b
	c) Contamination environnementale (physique, chimique ou microbiologique) du centre, constatée ou suspectée	C1c
	d) Utilisation inappropriée d'un produit (ex : biocide)	C1d
	e) Brèche dans les règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques (arrêté du 3 août 2010) avec impact.	C1e
D/ Autres		D

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* et/ou incapacité fonctionnelle mineure ▪ Intervention médicale ou chirurgicale afin d'exclure tout dommage permanent ou infirmité corporelle ▪ Risque de transmission d'affection(s) à morbidité modérée accessible(s) à un traitement ▪ Perte d'embryons et/ou des gamètes avec disparition des chances de procréation sur la tentative
	G4	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acte ou procédure sur un patient autre (erreur d'attribution) ▪ Perte d'embryons et/ou des gamètes avec disparition définitive des chances de procréation pour le couple ▪ Complications sévères liées au processus d'AMP avec hospitalisation supérieure à 7 jours et/ou incapacité fonctionnelle majeure ▪ Risque de transmission par les gamètes d'affection(s) à morbidité sévère : affections transmissibles avec mise en jeu du pronostic vital
	G5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Décès au cours du processus d'AMP ▪ Incapacité fonctionnelle majeure et permanente

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

2.2 Aide à l'estimation de la gravité

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

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 III

Composition du groupe de travail « AMP vigilance »

**Composition du groupe de travail AMP vigilance :
liste des membres et planning des réunions**

Liste des membres du 1^{er} janvier 2016 au 31 décembre 2016

Experts externes

Dr Béatrice Delépine-Panisset, médecin biologiste, CHRU Reims
Dr Jacques de Mouzon, médecin épidémiologiste Inserm unité U 569
Dr Aviva Devaux, médecin biologiste, CHU Amiens et AP-HP
Dr Olivier Pirrello, médecin gynécologue, SIHCUS CHRU Strasbourg
Dr Benoit Schubert, médecin biologiste, Ecully
Cynthia Le Bon, technicienne, CHU Cochin-Saint-Vincent-de-Paul, AP-HP, Paris
Dr Jacqueline Mandelbaum, MCU-PH, hôpital Tenon (AP-HP)
Dr Catherine Morinière, médecin gynécologue, CHU d'Angers
Dr Aline Papaxanthos, médecin biologiste, CHU Bordeaux
Pr Christophe Roux, PU-PH, Besançon
Dr Jean-Clément Sage, médecin gynécologue, centre d'AMP Grenoble
Dr Jean-Paul Taar, médecin biologiste, clinique de la Dhuy, Bagnolet
Dr Catherine Morinière, médecin gynécologue, CHU Angers

Membres de l'Agence de la biomédecine

Dr Fabienne Pessione, direction générale médicale et scientifique
Audrey Zebina, direction générale médicale et scientifique
Dr Jacques-Olivier Galdbart, direction générale médicale et scientifique
Gaëlle Lemardeley, direction générale médicale et scientifique
Dr Françoise Merlet, direction générale médicale et scientifique
Pr Dominique Royère, direction générale médicale et scientifique
Dr Sophie Lucas-Samuel, direction générale médicale et scientifique

Planning des réunions du groupe de travail AMP vigilance :

25 janvier 2016, 7 novembre 2016

Annexe IV

**Protocole et questionnaire de l'étude
« hémopéritoines post-ponctions folliculaires »**

Protocole d'étude observationnelle sur les hémopéritoines

JUSTIFICATION DE L'ETUDE

Parmi les effets indésirables déclarés en AMP vigilance, les hémopéritoines représentent en moyenne 11% des cas depuis 2010. Il s'agit de la complication la plus fréquente en lien avec la ponction ovocytaire. Au niveau national, en rapportant ce nombre de déclarations à l'activité de ponction, le taux d'hémopéritoines est de l'ordre de 0.07% en 2012.

Aussi il a été décidé compte-tenu de la criticité de ce type d'événement d'avoir une réflexion plus approfondie sur cette problématique et de mettre en place une étude destinée d'une part à vous aider dans l'analyse des causes pouvant favoriser la survenue d'un saignement et orienter les mesures correctives locales et d'autre part, à tenter d'identifier des facteurs de risques prédictifs de survenue d'hémopéritoines en comparant les cas à des témoins.

Les cas correspondent aux femmes concernées par les déclarations d'AMP vigilance faisant mention d'un hémopéritoine sévère post-ponction ovocytaire c'est-à-dire avec saignement supérieur à 350ml ou une hospitalisation supérieure à 24h ou une reprise chirurgicale pour traiter l'hémorragie ou un acte transfusionnel.

Les témoins correspondent aux deux patientes ayant eu un prélèvement d'ovocytes en vue de FIV, de don ou de préservation de la fertilité les jours précédant immédiatement le cas, dans le même centre, par d'autres opérateurs si possible, sans qu'un diagnostic d'hémopéritoine n'ait été fait (quel que soit son degré de gravité).

Aussi, à l'occasion de votre déclaration d'un cas d'hémopéritoine, nous vous demandons renseigner 3 questionnaires (1 pour le cas déclaré et 1 questionnaire pour chacun des 2 témoins). Vous trouverez ci-dessous 3 liens vous permettant de renseigner chaque questionnaire.

POPULATION ET METHODE

I- Schéma d'étude

Pour l'objectif principal d'analyse systémique : étude descriptive des cas, réalisée de manière prospective.

Pour les objectifs secondaires : étude observationnelle cas-témoin.

II-Population

Toute patiente ayant eu un prélèvement d'ovocytes en vue de FIV, de don ou de préservation de la fertilité dans un centre d'AMP.

Critères d'exclusion :

- Cas : hémopéritoines légers ou modérés
- Témoins : absence de ponction ou présence d'hémopéritoines légers ou modérés (saignement de moins de 350ml, pas d'hospitalisation, pas de reprise chirurgicale ou acte transfusionnel).

Nombre de sujets

Afin d'estimer le nombre minimum de sujets nécessaires, le facteur de risque retenu en raison de son association fréquente aux hémopéritoines a été le syndrome des ovaires micropolykystique (SOPK).

- Pour une fréquence de 50% de SOPK dans les hémopéritoines, un nombre de sujets inclus de 150 cas et

300 témoins permet de mettre en évidence un Odds Ratio au moins égal à 2 pour un risque de première espèce de 0.05 et une puissance de 90%.

- Le nombre de cas attendu est estimé à 40/an, durée de l'enquête : 3 à 4 ans.

V- Recueil des données

L'outil de recueil est un questionnaire qui sera envoyé pour toutes les déclarations d'hémopéritoine sévère. Les informations seront recueillies à partir de questions ouvertes, semi-ouvertes et fermées. Chaque centre déclarant ne devrait pas avoir plus de 1 à 2 dossiers de cas et 2 à 4 dossiers de témoins par an à renseigner.

Modalités de recueil :

Le questionnaire comportera des données spécifiques pré-ponction (relatives à la patiente : âge, contexte, pathologie associée, traitement,..), per-ponction (anesthésie, matériel / équipement, geste opératoire, environnement), et post-ponction (surveillance, contrôle de saignements, respect des consignes,...).

Pour l'objectif secondaire, certains items du questionnaire relatifs au matériel et aux données post-ponction seront masqués car ils ne présentent pas d'intérêts pour l'identification des facteurs prédictifs de risque d'hémopéritoine.

- critères d'éligibilité : vérification des critères d'inclusion et d'exclusion

IV-Analyse statistique :

L'analyse des facteurs de risque d'hémopéritoine sévère est réalisée en comparant les caractéristiques des cas et des témoins, en analyse univariée et multivariée. Deux témoins sont appariés pour chaque cas sur le centre. Le modèle d'analyse multivariée est un modèle de régression logistique conditionnelle tenant compte de l'appariement des cas et des témoins sur le centre.

L'association à d'autres effets indésirables, indépendants ou corrélés aux hémopéritoinies, seront analysés et pris en compte dans l'analyse afin d'assurer l'indépendance des différents facteurs de risque (stratification).

Un premier modèle d'ajustement sera réalisé pour identifier uniquement les caractéristiques des femmes à risque, parmi l'âge, le BMI, les causes d'infertilité et les antécédents. Si le modèle est suffisamment prédictif un score de risque individuel pourra être déduit du modèle d'analyse multivariée.

Un deuxième modèle d'ajustement sera réalisé incluant en plus des caractéristiques des patientes celles de la tentative et des conditions de réalisation.

Référence déclaration : -2015-

Nom et coordonnées du centre :

Nom et fonction de la personne ayant complété le questionnaire :

[C] = cas [T] = témoin

[CM] = Choix multiple [CU] = Choix unique

**Informations complémentaires à renseigner lors de la survenue
d'un hémopéritoine sévère post-ponction folliculaire [C]**

[C] Critère(s) d'inclusion du cas : Saignement > à 350 ml hospitalisation > 24h
reprise chirurgicale acte transfusionnel

1- Données pré-ponction:

1.1 Age : [C] [T]

1.2 Poids (en kg) : [C] [T]

1.3 Taille (en cm) : [C] [T]

1.4 Données cliniques initiales

1.4.1 Conditions initiales:

1.4.1.1 Anomalies tubaires (trompes altérées / obturées / absentes / ligaturées) : Oui Non
[C] [T]

1.4.1.2 Anovulation / dysovulation : Oui Non [C] [T]

Si oui, précisez : WHO I WHO IIa WHO IIb (SOPK) WHO III [C] [T] [CU]

1.4.1.3 Anomalie de la réserve ovarienne : Oui Non [C] [T]

1.4.1.4 Autres pathologies ovariennes (kyste,...) : Oui Non [C] [T]

1.4.1.5 Pathologie utérine gênant l'accès aux ovaires (fibrome,...) : Oui Non [C] [T]

1.4.1.6 Endométriose : Oui Non [C] [T] Si oui,

- précisez le stade : stade 1 stade 2 stade 3 stade 4 ND [C] [T] [CU]

- précisez la(les) localisation(s) : ovaire utérus trompes autre [C] [T] [CM]

1.4.1.7 Autres, précisez : [C] [T]

1.4.1.8 Précisez le compte des follicules antraux (CFA) : [C] [T]

1.4.1.9 Précisez le taux d'AMH (ng/ml ou µg/l) : [C] [T]

1.4.2 Antécédents : [C] [T]

- 1.4.2.1 Antécédents de chirurgie pelvienne (ex : drilling ovarien,...) : Oui Non NSP [C] [T]
- 1.4.2.2 Antécédents d'infections pelviennes (kystes ovarien, abcès,...) : Oui Non NSP [C] [T]
- 1.4.2.3 Antécédents d'hémopéritoïnes : Oui Non NSP [C] [T]
- 1.4.2.4 Antécédents de syndrome d'hyperstimulation ovarienne : Oui Non NSP [C] [T]
- 1.4.2.5 Prise de traitement antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant dans les 10 jours précédant la ponction : Oui Non NSP [C] [T]
- 1.4.2.6 Autres facteurs de risque d'hémorragie : Oui Non NSP [C] [T]
Si oui, précisez :

1.5 Type de follicules ponctionnés : follicules matures follicules en vue de MIV [C] [T] [CM]

1.6 Stimulation :

1.6.1 Type de protocole de stimulation : Naturel Agoniste Antagoniste [C] [T] [CM]

1.6.2 Nombre de follicules supérieurs à 12 mm : [] [] [] [] [C] [T]

A quel jour ? J déclenchement J-1 J-2 [C] [T]

1.6.3 Taux d'œstradiol plasmatique (pg/ml ou pmol/ml) : [] [] [] [] [] [] [C] [T]

A quel jour ? J déclenchement J-1 J-2 [C] [T]

1.6.4 La patiente a-t-elle présenté un syndrome d'hyperstimulation ovarienne dans les jours suivants la ponction ? Oui Non [C] [T]

Si oui, précisez le grade¹ :

Modérée Sévère-Grade A Sévère-Grade B Sévère-Grade C [C] [T] [CU]

1.7 Des consignes sur le risque hémorragique ont-elles été émises à la patiente avant la ponction ? Oui Non NSP [C] [T]

Si oui, précisez (ou joindre) :

1.7.1 Quelles ont été les modalités d'explication de ces consignes ? Ecrite Orale [C] [T] [CM]

1.7.2 Des préconisations ont-elles été données concernant la prévention du risque hémorragique en pré-ponction ? Oui Non NSP [C] [T]

¹ Modérée : inconfort, douleurs, nausées, distension. Profil biologique normal ou modérément perturbé. A l'échographie : ascite et augmentation du volume ovarien.

Grade A : signes cliniques sévères sans anomalie biologique sévère (vomissements, diarrhée, oligurie, signes respiratoires (dyspnée), ascite cliniquement évidente avec abdomen très distendu, hydrothorax, à l'échographie : gros ovaires et ascite marquée sous le foie, anomalies biologiques non sévères)

Grade B : signes cliniques majorés (prise de poids très rapide (> 2 kg en 24 h), dyspnée sévère et oligurie marquée) + anomalies biologiques sévères (hématocrite augmenté (> 50%), créatinine élevée (> 100µmol/l) et dysfonction hépatique (enzymes hépatiques * 3 fois la normale)

Grade C : défaillance organique (syndrome de détresse respiratoire aiguë, insuffisance rénale aiguë)

2- Ponction ovarienne:

2.1 Anesthésie :

2.1.1 Type d'anesthésie : générale locale loco-régionale analgésie ou neuroleptanalgésie autre [C] [T] [CM]

2.1.2 La sédation était-elle suffisante ? Oui Non NSP [C] [T]

2.2 Opérateur :

2.2.1 Opérateur en cours de formation : Oui Non [C] [T]

2.2.2 Si non, préciser l'année d'habilitation² de l'opérateur dans le centre: _____ [C] [T]

2.2.3 Nombre de ponctions d'ovocytes réalisées par l'opérateur dans les 12 derniers mois : _____ [C] [T]

2.3 Matériel / Equipement :

2.3.1 Aiguille (préciser le fabricant, référence, numéro de lot) : [C]

2.3.2 Guide :

2.3.2.1 Guide à usage unique : Oui Non [C]

2.3.2.2 Fabricant, référence, numéro de lot : [C]

2.3.2.3 Problème d'adéquation guide-aiguille pour cette ponction: Oui Non NSP [C]

2.3.3 Type d'aspiration : seringue pompe [C] [CU]

Si pompe, précisez :

2.3.3.1 Marque de la pompe : [C]

2.3.3.2 Niveau de dépression (en mmHg, si connu) : [C]

2.3.3.3 Date de mise en service : _____ [C]

2.3.3.4 Périodicité de la maintenance respectée : Oui Non NSP [C]

2.3.3.5 Tout constat de défaillance au moment de la ponction, précisez : [C]

2.3.4 Echographe, précisez :

2.3.4.1 Marque / type d'échographe : [C]

2.3.4.2 Date de mise en service : _____ [C]

2.3.4.3 Périodicité de la maintenance respectée : Oui Non NSP [C]

2.3.4.4 Tout constat de défaillance au moment de la ponction, précisez : [C]

2.3.5 Table :

2.3.5.1 Type de table: chaise gynécologique table opératoire Autre [C] [CU]

Si autre, précisez : [C]

2.3.5.2 Etat / vétusté de la table : neuf bon moyen mauvais [C] [CU]

2.3.5.1 Table adaptée au geste : Oui Non NSP [C]

Si non, précisez tout constat de défaillance : [C]

² Personne habilitée: personne possédant les qualifications requises, les compétences nécessaires et reconnues par son responsable fonctionnel, capable d'accomplir les tâches qui lui sont confiées.

2.4 Caractéristiques du geste opératoire (si possible, joindre le CRO) :

- 2.4.1 Type de ponction : trans-vaginale trans-abdominale trans-vésicale per-coelioscopie [C] [T] [CM]
- 2.4.2 Méthode de prélèvement: Monosite Multisites [C] [T] [CM]
Si multisites, précisez le nombre de points de ponction :
- 2.4.3 Flushing : oui non NSP [C] [T]
- 2.4.4 Difficultés technique pendant le geste : Oui Non NSP [C] [T]
Si oui, précisez (mobilité des ovaires, ovaires ascensionnés, ovaires difficilement accessibles...) : [C] [T]
- 2.4.4 Nombre d'ovocytes recueillis : [][][][] [C] [T]
- 2.4.5 Temps opératoire (en min) : [][][][][] [C] [T]
- 2.5 L'environnement (ex : salle non adaptée, matériel non dédié, travaux, pannes,...) a-t-il été à l'origine de difficultés ? Oui Non NSP [C] [T]
Si oui, précisez : [C] [T]
- 2.6 L'organisation (ex : absence d'une IBODE, horaires inadaptées,...) a-t-elle été à l'origine de difficultés? Oui Non NSP [C] [T]
Si oui, précisez : [C] [T]

3- Post-ponction:

- 3.1 Des consignes de prévention de saignement ou sur la conduite à tenir en cas de problèmes post-ponction ont-elles été données ? Oui Non NSP [C] [T]
- 3.2 Le diagnostic d'hémopéritoine a-t-il été confirmé après le retour à domicile :
 Oui Non [C] Si oui:
- 3.2.1 Précisez si la durée de surveillance post-ponction dans l'établissement était suffisante:
 Oui Non NSP [C]
- 3.2.2 Précisez si un contrôle échographique ou un examen clinique destiné à rechercher d'éventuelles complications avant la sortie a été effectué: Oui Non [C]
- 3.2.3 Précisez si un évènement favorisant les saignements après le retour à domicile a été retrouvé (ex : prise d'antiagrégants, non-respect des consignes de repos,...) ?
 Oui Non NSP [C]
Si oui, précisez : [C]