

Guide d'aide à la mise en place

du dispositif
d'AMP vigilance*

* Dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation

Ce guide a été élaboré de façon collective
avec la participation de :

Dr Richard BALET, Hôpital Pierre Rouques « Les Bluets » -
Paris

Dr Yann GRECOURT, Centre MCO Cote d'Opale -
Saint Martin Boulogne

Dr Florence LESOURD, Hôpital Paule de Viguier - Toulouse

Dr Aline PAPAXANTHOS, CHU Pellegrin - Bordeaux

Dr Laurence PAROLA, Clinique Bouchar Institut
de Médecine de la Reproduction - Marseille

Dr Catherine PATRAT, Hôpital Cochin - Paris

Gaëlle LEMARDELEY, Agence de la biomédecine -
Direction médicale et scientifique/Pôle sécurité - qualité

Dr Françoise MERLET, Agence de la biomédecine -
Direction médicale et scientifique/Pôle stratégie PEGH

Dr Ann PARIENTE KHAYAT, Agence de la biomédecine -
Direction médicale et scientifique/Pôle sécurité - qualité

Sommaire

➤ Généralités.....	2
▶ Textes juridiques.....	2
▶ Définitions.....	3
▶ Les différents acteurs.....	4
• Le correspondant local d'AMP vigilance.....	4
- Missions du correspondant local d'AMP vigilance.....	4
- Désignation/mise à jour de l'annuaire des correspondants locaux d'AMP vigilance.....	5
- Réseau des correspondants du CLA.....	6
• L'Agence de la biomédecine.....	7
➤ Signalement, déclaration et investigation d'un événement indésirable en AMP.....	8
▶ Circuit de déclaration des incidents et effets indésirables dans un centre d'AMP.....	8
• Constat de l'événement indésirable.....	8
• Déclaration à l'Agence de la biomédecine.....	9
• Articulation avec les autres vigilances sanitaires et systèmes de surveillance.....	10
▶ Analyse et Investigation en AMP vigilance.....	12
• Analyse et investigation au niveau local.....	12
• Analyse et investigation au niveau national.....	12
▶ Retour d'information – Communication.....	13
➤ Que déclarer en AMP vigilance ?.....	14
▶ Type d'incidents et d'effets indésirables à déclarer.....	14
▶ Délais de déclaration.....	16
➤ Abréviations.....	17

Généralités

Ce guide d'aide à la mise en place du dispositif d'AMP vigilance est destiné aux professionnels de santé (correspondants locaux d'AMP vigilance, personnes responsables et coordinateurs des centres d'AMP, gestionnaires des risques, coordinations des vigilances, tout autre professionnel de santé concerné) ainsi que, pour information, aux personnels des agences régionales de santé (ARS).

Textes juridiques

- ▶ **Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique.**
- ▶ **Directive 2004/23/CE du Parlement européen et Conseil du 31 mars 2004** relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humaines.
- ▶ **Directive 2006/86/CE de la Commission du 24 octobre 2006** portant application de la directive 2004/23/CE en ce qui concerne les exigences de traçabilité, la notification des réactions et incidents indésirables graves, ainsi que certaines exigences techniques relatives à la codification, à la transformation, à la conservation, au stockage et à la distribution des tissus et cellules d'origine humaine.
- ▶ **Décret n° 2006-1660 du 22 décembre 2006** relatif au don de gamètes et à l'assistance médicale à la procréation.
- ▶ **Arrêté du 11 avril 2008** relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation.
- ▶ **Décret n° 2008-588 du 19 juin 2008** transposant en matière de don de gamètes et d'assistance médicale à la procréation la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 publié au JO du 21 juin 2008.
- ▶ **Arrêté du 18 décembre 2008** fixant les éléments d'information relatifs au signalement d'un incident ou d'un effet indésirable dans le cadre du dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation.
- ▶ **Arrêté du 9 février 2010** portant nomination à la Commission nationale du dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation.

- ▶ La loi de bioéthique du 6 août 2004 (article L.1418-1 du Code de la santé publique) confie à l'Agence de la biomédecine la mission de mettre en œuvre un dispositif de vigilance en matière d'activités cliniques et biologiques relatives à l'assistance médicale à la procréation AMP (AMP vigilance).
- ▶ Ce dispositif est également prévu dans les directives européennes 2004/23/CE et 2006/86/CE qui ont été transposées en droit national.
- ▶ Depuis 2007, les professionnels étaient tenus de déclarer à l'Agence de la biomédecine tout événement indésirable survenu dans le cadre de ces activités (art. R. 2142-21 du CSP, décret n° 2006-1660 du 22 décembre 2006 relatif au don de gamètes et à l'AMP).

- › Dans le cadre de la transposition des directives européennes, le décret du 19 juin 2008 définit notamment les modalités de mise en oeuvre du dispositif d'AMP vigilance (Art. R.2142-39 à R. 2142-53).
- › Conformément au décret du 19 juin 2008, les éléments contenus dans la fiche de déclaration des incidents et effets indésirables en AMP ont été définis dans l'arrêté ministériel du 18 décembre 2008.

Définitions

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

Le terme **d'événement indésirable** est utilisé comme terme global pour effet indésirable et/ou incident.

En pratique, on entend par :

Effet indésirable (adverse reaction) : toute réaction nocive survenant chez une personne liée ou susceptible d'être liée aux activités d'AMP au cours de ses différentes étapes (stimulation, ponction folliculaire, insémination, transfert embryonnaire)¹.

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

À titre d'exemple, des effets indésirables à type d'hyperstimulation ovarienne, d'hémopéritoine, et d'accidents thromboemboliques ont été rapportés.

Incident (adverse event) : tout accident ou erreur survenant au cours des différentes étapes du processus d'AMP, susceptible d'entraîner un effet indésirable sur la personne ou la perte de gamètes, de tissus germinaux ou d'embryons².

Un incident est considéré comme grave s'il est susceptible d'entraîner des effets indésirables graves. Doit également être considéré comme incident grave tout incident susceptible d'occasionner une erreur d'attribution ou une perte de gamètes, tissus germinaux ou embryons avec perte de chance totale de procréation sur la tentative ou pour le couple.

À titre d'exemple, des incidents à type de perte partielle ou totale d'embryons liée à un matériel défectueux (ex : panne de congélateur) ou de problèmes d'étiquetage des tubes de liquide folliculaire ont été rapportés.

1. **Effet indésirable :** toute réaction nocive survenant chez un donneur ou chez une personne qui a recours à une assistance médicale à la procréation liée ou susceptible d'être liée aux activités biologiques et cliniques de l'assistance médicale à la procréation. (Art. R. 2142-41)

2. **Incident :** tout accident ou erreur susceptible d'entraîner un effet indésirable chez un donneur ou chez une personne qui a recours à l'assistance médicale à la procréation ou perte de gamètes, tissus germinaux ou embryons sans disparition des chances de procréation. (Art. R. 2142-41)

Le dispositif d'AMP vigilance comporte :

- › le signalement de tout incident et de tout effet indésirable susceptibles d'être liés aux activités concernant les gamètes, les tissus germinaux et les embryons (recueil, prélèvement, préparation, conservation, transport, mise à disposition, importation, exportation, greffe, insémination ou transfert),
- › le recueil et la conservation des informations relatives aux incidents et aux effets indésirables,
- › le recueil, dans le respect de la confidentialité, des informations relatives aux donneurs et aux personnes qui ont recours à l'AMP, concernés par les événements indésirables et la mise en œuvre de leur surveillance,
- › l'évaluation et l'exploitation des informations en vue d'identifier la cause de l'événement indésirable et de prévenir la survenue de tout nouvel événement indésirable,
- › la réalisation de toute étude et/ou action corrective relative à ces événements indésirables.

L'objectif de ce dispositif de vigilance est de recueillir et d'analyser les incidents et les effets indésirables afin d'améliorer les pratiques et d'optimiser la sécurité du patient, des gamètes, embryons et tissus germinaux en réduisant les risques d'événements indésirables liés aux activités d'AMP.

Les différents acteurs

Le correspondant local d'AMP vigilance

- Missions du correspondant local d'AMP vigilance

Le correspondant local d'AMP vigilance (CLA) doit être un **professionnel de santé** doté d'une **compétence dans le domaine de l'AMP**. Par exemple, les professionnels de santé exerçant dans le domaine médical (clinicien ou biologiste, libéral ou hospitalier, sage-femme) ou paramédical (infirmière, technicien de laboratoire, cadre de santé ou medico technique) peuvent remplir le rôle de CLA.

Le CLA est chargé de :

- › recueillir l'ensemble des informations relatives aux incidents et effets indésirables,
- › déclarer sans délai à l'Agence de la biomédecine tout incident ou effet indésirable,
- › informer, le cas échéant, d'autres correspondants locaux d'AMP vigilance³,
- › informer, dès lors qu'ils sont concernés, les correspondants locaux des autres dispositifs de vigilance,
- › participer aux investigations dont fait l'objet l'incident ou l'effet indésirable,
- › aviser l'Agence de la biomédecine du résultat des investigations et des mesures correctives mises en place,
- › informer l'Agence de la biomédecine de toute difficulté susceptible de compromettre le bon fonctionnement du dispositif.

3. L'Agence de la biomédecine peut, si besoin, mettre à disposition des centres d'AMP un annuaire des correspondants locaux d'AMP vigilance. En pratique, habituellement, cette information sera réalisée par l'Agence de la biomédecine.

Rappel: L'activité d'AMP s'articule autour de 3 acteurs principaux (personne responsable, coordinateur, correspondant local d'AMP vigilance) ayant chacun des missions distinctes (Art. R. 2142-37, Art. R. 2142-19, R. 2142-20, R. 2142-49.)

La Personne responsable (PR) est chargée, notamment, d'assurer la qualité et la sécurité des produits biologiques, des pratiques et des personnes.

Dans le cadre de l'AMP vigilance, la personne responsable doit veiller à ce que l'Agence de la biomédecine soit avertie des événements indésirables et reçoive un rapport analysant la cause et les conséquences de l'événement. Elle doit également prendre toutes les mesures utiles pour que le correspondant local d'AMP vigilance ait accès à toutes les données directement relatives à l'incident ou à l'effet indésirable.

Une même personne peut assurer une, deux, ou trois de ces fonctions, sous réserve de satisfaire les conditions de qualification requises.

La personne responsable ou le coordinateur peuvent donc aussi assurer les missions de CLA.

Pour faciliter la réalisation de ces missions, il est important d'élaborer des procédures internes afin de préciser aux professionnels les modalités de signalement, de déclaration et d'investigation des incidents et effet indésirables ainsi que le rôle des différents acteurs concernés. Par exemple, une procédure pour le circuit de signalement entre le professionnel de santé signalant et le CLA déclarant peut être élaborée (formulaire spécifique, téléphone...).

- Désignation/mise à jour de l'annuaire des correspondants locaux d'AMP vigilance

Les établissements de santé, organismes et laboratoires d'analyses de biologie médicale doivent désigner un correspondant local d'AMP vigilance.



Un seul correspondant local doit être désigné par centre clinico-biologique et par laboratoire d'insémination artificielle (IA).

Le correspondant local est désigné au sein du centre d'AMP ou du laboratoire d'IA, selon les éventuelles modalités définies dans le règlement intérieur du centre. Il est préférable que cette désignation se fasse en concertation avec la personne responsable du centre.

Ses coordonnées doivent être communiquées à la direction des structures concernées et aux instances telles que la commission médicale d'établissement (CME), le conseil d'administration (CA), ou leurs équivalents et à l'Agence de la biomédecine.

L'Agence de la biomédecine constitue et peut, si besoin, mettre à disposition des centres d'AMP l'annuaire des correspondants locaux d'AMP vigilance.



Il est important que toute modification de ces coordonnées soit adressée à l'Agence de la biomédecine dans les meilleurs délais afin que les informations soient à jour.

Le CLA est l'interlocuteur privilégié du pôle sécurité-qualité de l'Agence de la biomédecine.

Dès sa désignation, l'identité, la qualité et les coordonnées du correspondant local d'AMP vigilance **doivent être communiquées à l'Agence de la biomédecine par tout moyen (mél, fax, courrier).**

Mél: ampvigilance@biomedecine.fr

Fax: 01 55 93 69 36

Adresse postale :

Agence de la biomédecine
Direction médicale et scientifique - Pôle sécurité qualité
1 avenue du Stade de France - 93212 Saint-Denis La Plaine cedex

Une fiche d'identification du correspondant local d'AMP vigilance a été diffusée aux établissements de santé et est disponible en ligne sur le site internet de l'Agence de la biomédecine :

[www.agence-biomedecine.fr/Espace des professionnels/Espace Experts/Procréation, embryologie et génétique humaines/Assistance médicale à la procréation/AMP vigilance/Télécharger la fiche d'identification du correspondant local d'AMP vigilance](http://www.agence-biomedecine.fr/Espace_des_professionnels/Espace_Experts/Procréation_embryologie_et_génétique_humaines/Assistance_médicale_à_la_procréation/AMP_vigilance/Télécharger_la_fiche_d'identification_du_correspondant_local_d'AMP_vigilance)

- Réseau des correspondants du CLA

Le CLA une fois nommé s'assurera d'identifier ses différents interlocuteurs.

Il s'agit notamment :

- de la personne responsable du centre,
- du coordinateur du centre,
- des autres correspondants (autres cliniciens, laboratoires d'analyses, radiologues, échographistes),
- du comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) ou son équivalent,
- des personnels en charge de ce dossier au sein des ARS.

Et surtout :

- des autres correspondants des vigilances sanitaires (correspondant local de matériovigilance, correspondant local de biovigilance, correspondant local d'hémovigilance, centre régional de pharmacovigilance ([http://www.afssaps.fr/Activites/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/\(offset\)/5/\(ok\)](http://www.afssaps.fr/Activites/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/(offset)/5/(ok))),
- de la coordination des vigilances ou la cellule de gestion des risques, le cas échéant.

Il est important que le correspondant local d'AMP vigilance participe aux réunions dans l'établissement afin de se faire connaître, de faire connaître le dispositif et de faciliter la coordination des dossiers et la remontée d'information (ex: staffs médicaux, coordination des vigilances, gestion des risques...).

L'Agence de la biomédecine

Le pôle sécurité-qualité de la direction médical et scientifique (DMS) de l'Agence de la biomédecine est chargé de la mise en place et de l'animation du dispositif d'AMP vigilance au niveau national.

Le pôle sécurité - qualité est destinataire des signalements de tous les incidents et effets indésirables survenus en AMP et des conclusions du signalement incluant le résultat des investigations et les mesures correctives mises en place. Toutes les informations recueillies sont évaluées et des mesures correctives et/ou préventives peuvent être mises en place.

L'analyse de ces déclarations s'appuie sur un réseau d'experts internes et externes dans le domaine de l'assistance médicale à la procréation. En effet, un groupe de travail externe "AMP vigilance"⁴ composé d'experts biologistes et gynécologues-obstétriciens dans le domaine de l'AMP a été mis en place depuis septembre 2005. Ses membres sont issus du secteur hospitalier public, privé, PSPH (participant au service public hospitalier) et de différentes régions de France (Île-de-France, Aquitaine, PACA, Centre...). Ils sont impliqués dans l'élaboration des outils nécessaires à la mise en place du système et dans l'expertise des cas rapportés.

De plus, le décret du 19 juin 2008 prévoit la création d'une **commission nationale d'AMP vigilance** qui siège auprès de l'Agence de la biomédecine.

Cette commission, composée de 4 membres de droit et de 14 membres nommés par le ministre pour 4 ans, a pour missions :

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

Un arrêté du 9 février 2010 portant nomination à la Commission nationale du dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation a été publié au Journal Officiel de la République Française le 17 février 2010.

L'Agence de la biomédecine établit un rapport annuel portant sur l'AMP vigilance. Ce rapport est adressé au ministre chargé de la santé, ainsi qu'à la Commission européenne au plus tard le 30 juin de l'année suivante.

4. Dr Alain BOURGUIGNAT, Dr Jacques De MOUZON, Dr Aviva DEVAUX, Dr Claude GIORGETTI, Pr Pierre JOUANNET, Dr Lionel LARUE, Dr Jacqueline MANDELBAUM, Dr Bernard NICOLLET, Dr Aline PAPAXANTHOS, Pr Christophe ROUX, Pr Dominique ROYERE, Dr Jean-Paul TAAR.

Déclaration à l'Agence de la biomédecine

La déclaration en ligne des événements indésirables est à privilégier par les centres.

Le CLA doit transmettre à l'Agence de la biomédecine les informations relatives aux événements indésirables au moyen de la fiche de déclaration.

La fiche de déclaration est constituée de 2 parties :

- Partie A : signalement immédiat (à transmettre sans délai),
- Partie B : conclusion de l'événement (résultats de l'investigation).

La partie B de la fiche de déclaration est à transmettre à l'Agence de la biomédecine quand l'investigation a été faite.

Le CLA joint également tout document complémentaire anonymisé pour les données du patient qu'il juge utile à l'évaluation de l'événement indésirable (ex : compte-rendu d'hospitalisation, opératoire...).



Il n'est pas nécessaire d'attendre d'avoir l'ensemble des documents complémentaires pour transmettre la fiche de déclaration à l'Agence de la biomédecine.

Contrairement à d'autres dispositifs de vigilance sanitaire, **il n'existe pas d'échelon régional pour l'AMP vigilance**. La transmission des informations se fait directement entre le centre d'AMP (échelon local) et l'Agence de la biomédecine (échelon national).

Cette déclaration à l'Agence de la biomédecine ne dispense pas les centres de se rapprocher de la direction générale de l'établissement et de la coordination des vigilances pour les éventuelles mesures complémentaires à prendre.

Un outil informatique de déclaration en ligne et de gestion des événements indésirables en AMP (AMP VIGIE) est disponible sur le site internet sécurisé du portail de l'Agence de la biomédecine (<https://www.sipg.sante.fr/portail>). Cette application informatique a pour objectifs de permettre la déclaration des événements indésirables en ligne directement par les centres d'AMP et de faciliter la gestion de ces événements indésirables au niveau national et local (tableaux de bord, listes de travail, expertise, extraction...).

L'utilisateur se connecte soit par login et mot de passe soit par carte CPS (carte de professionnel de santé) au portail de l'Agence de la biomédecine, un lien permet d'accéder à l'application AMP VIGIE si l'utilisateur a les droits nécessaires. Le login et le mot de passe sont attribués par l'Agence de la biomédecine.

Si l'utilisateur possède plusieurs profils (ex : personne responsable et CLA), un profil par défaut est affiché, il peut en sélectionner un autre avant d'accéder au contenu de l'application.

Si l'utilisateur est rattaché à plusieurs centres pour un profil donné, un centre par défaut est affiché, il peut en sélectionner un autre.

Lorsque l'utilisateur a sélectionné son profil (et son centre), il arrive sur le tableau de bord et a la possibilité de créer une fiche événement au niveau du menu.

À partir du lien « Créer une fiche » sur le Menu de l'application, le CLA remplit la fiche de déclaration en lien avec le professionnel de santé signalant. Afin de faciliter le remplissage de cette déclaration, des outils ont été mis en place (typologie, échelle de gravité et échelle d'imputabilité). Si l'événement ne figure pas dans la typologie proposée, le CLA apprécie sa gravité et la pertinence à le déclarer.

Un **guide de remplissage** de la fiche a été élaboré et est disponible sur le site internet et sur le portail sécurisé de l'Agence de la biomédecine.

De plus, un manuel utilisateur pour faciliter la navigation dans l'application est disponible sur le portail sécurisé de l'Agence de la biomédecine et sur le lien « Aide » dans l'application.

L'utilisateur a la possibilité d'enregistrer dans un premier temps sa fiche de déclaration AMP vigilance et de la déclarer à l'Agence de la biomédecine dans un second temps. La déclaration à l'Agence permet de rendre visible l'événement indésirable au correspondant national d'AMP vigilance (CNA) si les contrôles des données ne mettent pas en évidence d'erreur. En cas d'erreurs bloquantes, un message en rouge s'affiche obligeant les corrections pour déclarer. Si les erreurs ne sont pas bloquantes, un message en orange est affiché et la déclaration sera transmise.

Pour les centres d'AMP disposant d'un CLA et d'un accès à l'application informatique, la procédure de déclaration en ligne doit être privilégiée.

Dans le cas contraire, la fiche de déclaration est disponible également en version papier sur le site internet de l'Agence de la biomédecine. Cette fiche et les documents joints anonymisés pour les données du patient sont à adresser au pôle sécurité-qualité de l'Agence de la biomédecine (par mél, fax, courrier). Si les documents complémentaires sont joints ultérieurement à la Partie A, le numéro de déclaration communiqué par l'Agence de la biomédecine devra être renseigné. Un accusé de réception sera par la suite adressé au déclarant par fax ou e-mél, par l'Agence de la biomédecine.

Mél: ampvigilance@biomedecine.fr

Fax: 01.55.93.69.36

Adresse postale :

Agence de la biomédecine

Direction médicale et scientifique - Pôle Sécurité - Qualité

1 avenue du Stade de France - 93212 Saint-Denis La Plaine cedex

Articulation avec les autres vigilances sanitaires et systèmes de surveillance

Conformément au décret du 19 juin 2008, le dispositif d'AMP vigilance doit s'articuler avec les autres systèmes de vigilance sanitaire réglementés, notamment la pharmacovigilance pour les médicaments, la biovigilance pour les PTA (milieux de culture) et la matériovigilance pour les dispositifs médicaux (ex: congélateur de gamètes/embryons, incubateur, cathéter, ...), qui relèvent de la compétence de l'Afssaps.

En effet, de nombreux événements survenant dans le domaine de l'AMP peuvent être en lien avec un dispositif médical (ex: un équipement défectueux qui entraînerait la perte d'embryons), avec un médicament (ex: réaction allergique après administration d'un produit) ou bien avec un produit thérapeutique annexe (ex: contamination des gamètes lors de la culture ovocytaire)...

Des événements peuvent également concerner d'autres systèmes non réglementés tels que l'identito-vigilance (ex: non vérification de l'identité des patients, erreur d'étiquetage, erreur d'attribution d'embryons...).

Rappel des définitions des différentes vigilances

Matériorvigilance : Surveillance et évaluation des incidents ou des risques d'incident mettant en cause un dispositif médical mis sur le marché. Elles s'appliquent à tous les dispositifs médicaux, notamment aux consommables à usage unique ou réutilisables, aux implants passifs ou actifs, aux équipements...

Pharmacovigilance : Surveillance, identification, évaluation et prévention du risque d'effet indésirable des médicaments mis sur le marché, que ce risque soit potentiel ou avéré.

Biovigilance : Surveillance des incidents et des risques d'incidents relatifs aux éléments et produits du corps humain utilisés à des fins thérapeutiques, et aux produits, autres que les médicaments, qui en dérivent, aux dispositifs médicaux les incorporant et aux produits thérapeutiques annexes (ex: milieu de conservation des organes, milieu de culture en AMP), ainsi que des effets indésirables résultant de leur utilisation. Sont exclus les gamètes et les produits sanguins labiles.

Initialement les milieux de culture en AMP avaient un statut de PTA. Actuellement, les milieux de culture peuvent avoir un statut de PTA ou de dispositif médical. Toutefois, l'Afssaps a maintenu un mode de fonctionnement transitoire dans lequel tous les événements qui concernent les milieux de culture en AMP sont à déclarer à l'unité de biovigilance de l'Afssaps.

Hémovigilance : Ensemble des procédures de surveillance et d'évaluation des incidents graves, ainsi que des effets indésirables survenant chez les donneurs ou les receveurs de produits sanguins labiles.

Réactovigilance : Surveillance et évaluation des incidents et des risques d'incident résultant de l'utilisation d'un dispositif médical de diagnostic in vitro (DMDIV). Exemple de DMDIV: réactifs de biologie médicale, dispositifs destinés à des autodiagnostic (test de grossesse, lecteur de glycémie), automates de biologie médicale sur lesquels s'intègrent les réactifs...

Identito-vigilance (vigilance non réglementée) : Système de surveillance et de prévention des erreurs et risques liés à l'identification des patients.

- Circuits de déclaration aux différentes vigilances

- Dans le cas où le correspondant local d'AMP vigilance exerce uniquement ses activités de vigilance dans le domaine de l'AMP :

Le CLA fait une déclaration en AMP vigilance à l'Agence de la biomédecine et en informe, selon les modalités mises en place sur son site, la coordination des vigilances ou le correspondant de la vigilance concernée qui le déclare à l'Afssaps, si nécessaire.

Il est nécessaire de communiquer entre les différents systèmes de vigilance sanitaire au sein de l'établissement afin d'assurer une bonne coordination et un retour d'information entre les différents acteurs concernés.

- Dans le cas où le correspondant local d'AMP vigilance exerce également la responsabilité de correspondant local d'autres vigilances :

Pour plus de simplicité et pour éviter que le correspondant ne multiplie les déclarations aux différentes institutions, le professionnel déclare l'événement indésirable à la vigilance qui lui semble la plus concernée par cet événement (ex: si un événement indésirable a lieu avec un matériel mais pour lequel il n'y a pas d'impact sur les gamètes, les embryons ou les personnes, il est préférable que la déclaration soit envoyée en matériorvigilance).

Dans tous les cas, une communication entre les différentes vigilances au niveau des autorités compétentes existe. Des procédures d'échanges d'information ont d'ores et déjà été élaborées entre l'AMP vigilance (Agence de la biomédecine) et la matériorvigilance (Afssaps).

Analyse et Investigation en AMP vigilance

Analyse et investigation au niveau local

Dans un premier temps, le CLA recueille les informations nécessaires à l'analyse de l'événement indésirable. Il évalue la gravité et l'imputabilité de l'événement avec l'aide des outils disponibles dans la fiche de déclaration.

Il participe aux investigations concernant l'incident ou l'effet indésirable et informe au moyen de la partie B de la fiche de déclaration l'Agence de la biomédecine du résultat des investigations et des mesures correctives et/ou préventives mises en place.

Le CLA veille à recueillir l'ensemble des informations pour mener à bien cette investigation. Il est important que les informations nécessaires à l'analyse du signalement lui soient bien transmises. À cette fin, la personne responsable doit prendre toutes les mesures utiles pour que le CLA ait accès à toutes les données directement relatives à l'incident ou à l'effet indésirable.

Analyse et investigation au niveau national

À la réception d'une déclaration d'AMP vigilance, le pôle sécurité-qualité de l'Agence de la biomédecine a pour missions :

- › d'évaluer les informations de chaque déclaration d'AMP vigilance. Si besoin, la typologie, le niveau de gravité et l'imputabilité de l'événement sont modifiés. L'Agence peut formuler des demandes d'informations complémentaires au CLA,
- › de mettre en place une expertise interne et le cas échéant, une expertise externe,
- › de proposer ou de mettre en place des actions correctives et/ou préventives et d'en assurer le suivi.

Dans le cadre de la gestion des risques, l'Agence de la biomédecine évalue aussi plus globalement l'évolution d'un événement indésirable par un système de score de la criticité.

La criticité est un paramètre de décision de la gestion des risques. Elle permet de prioriser les actions à mener en hiérarchisant les événements constatés.

La criticité intègre deux paramètres :

- › **la gravité** : importance des conséquences directes et indirectes en termes de dommages ou de préjudices, relatives à la survenue d'un événement redouté.
- › **la fréquence** : évaluation quantitative de l'occurrence d'un événement au niveau national.

La criticité est fonction de l'évaluation de la gravité et de la fréquence :

$$\text{Criticité } C = (\text{gravité}) \times (\text{fréquence})$$

La criticité est calculée par type d'événement du même niveau de gravité (ex : complications opératoires de gravité 3). La criticité d'un événement indésirable est susceptible d'évoluer et l'Agence de la biomédecine suit cette évolution d'une année à l'autre mais également au cours de l'année. Afin de diminuer la criticité d'un événement, des mesures correctives ou préventives doivent être prises en vue de réduire la probabilité d'occurrence et/ou la gravité de l'événement.

Si la plupart des déclarations suscitent des mesures locales, d'autres font l'objet, du fait de leur fréquence et/ou de leur gravité, d'actions menées par l'Agence de la biomédecine, telles que :

- la réalisation d'études ayant pour objectif la sécurité des pratiques,
- la proposition ou la mise en place d'actions correctives et/ou préventives,
- l'élaboration de recommandations,
- l'alerte et la diffusion générale d'une information,
- la modification de la réglementation (ex: Arrêté des bonnes pratiques),
- la transmission des informations aux autres vigilances concernées.

Du fait de la centralisation des déclarations au niveau national, des recoupements entre les déclarations peuvent être faits dans le cas où des événements semblables surviennent et des actions correctives ou préventives peuvent être mises en place au niveau national à la suite de ces observations.

Retour d'information – Communication

Certaines déclarations d'AMP vigilance, du fait de leur fréquence et/ou de leur gravité, peuvent faire l'objet de mesures correctives et/ou préventives à l'initiative de l'Agence de la biomédecine, en collaboration avec les professionnels ou d'autres instances sanitaires (ex: étude, élaboration de recommandations, alerte...). Un retour d'information de ces actions est fait auprès des professionnels, notamment par l'intermédiaire de la personne responsable et du CLA.

D'un point de vue plus général, un rapport annuel d'activité en AMP vigilance est élaboré au plus tard le 30 juin de l'année suivante. Ce rapport est destiné à la Commission européenne et au Ministre de la santé et est mis à disposition sur le site internet de l'Agence de la biomédecine.

Afin de communiquer sur le dispositif d'AMP vigilance, une plaquette d'information est mise à disposition des professionnels pour faire connaître l'importance de ce dispositif pour l'amélioration des pratiques professionnelles.

Une lettre d'information sur l'AMP vigilance sera diffusée de manière régulière afin d'informer les professionnels de l'évolution du dispositif et des différents types d'événements déclarés en AMP vigilance.

Des réunions régionales, interrégionales et nationales ont également lieu afin de faire connaître ce dispositif et de répondre aux questions des professionnels.

Que déclarer en AMP vigilance ?

Type d'incidents et d'effets indésirables à déclarer

Tout incident ou effet indésirable susceptible d'être lié aux activités concernant les gamètes, les tissus germinaux et les embryons (recueil, prélèvement, préparation, conservation, transport, mise à disposition, importation, exportation, insémination ou transfert) doit faire l'objet d'une déclaration en AMP vigilance.

Dans les textes juridiques, la notion de gravité n'apparaît pas comme un critère de déclaration pour l'AMP vigilance. En effet, tout incident ou effet indésirable doit être déclaré quel que soit son niveau de gravité.

En pratique, c'est au correspondant local d'AMP vigilance, en lien avec le professionnel et les acteurs concernés, d'apprécier la pertinence, en fonction de l'événement, de faire une déclaration en AMP vigilance.

En cas de doute, le CLA peut recueillir l'avis de l'Agence de la biomédecine pour déterminer si l'événement indésirable doit être déclaré.

Une typologie des événements indésirables à déclarer en AMP a été élaborée avec la participation des professionnels de santé. Elle est présentée ci-après et est disponible dans la fiche de déclaration d'AMP vigilance. Cette typologie n'est pas exhaustive et est susceptible d'évoluer.

Typologie des événements indésirables à déclarer en AMP vigilance :

		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

		Intitulé de la classe
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) Équipement 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 11 avril 2008) avec impact.	C1e
D/ Autres		D

À titre d'exemple, quelques événements indésirables plus précis sont présentés ci-dessous. Des arguments en faveur ou non de la déclaration en AMP vigilance sont proposés.

Exemples	À déclarer	À ne pas déclarer
Erreur de rangement des embryons congelés entre cuve 1 et cuve 2	À déclarer s'il y a une perte de chance pour le couple	À ne pas déclarer si cet événement a entraîné un retard acceptable dans le processus.
Transfert de 2 embryons au lieu de 1 prévu au départ	À déclarer au moment de la constatation ▶ Dans le cas où il s'agit d'une grossesse gémellaire chez une patiente avec contre-indication, l'événement sera confirmé dans la Partie B. ▶ Dans le cas d'une absence de grossesse ou si grossesse mono embryonnaire, l'événement ne sera pas confirmé dans la Partie B.	
1^{ère} FIV classique effectuée : Pauci fécondation – Staff T2 discussion ICSI mais FIV classique réalisée.	À déclarer au moment de la constatation ▶ Dans le cas où le fait de pratiquer une FIV au lieu de l'ICSI prévue initialement a entraîné une perte de chance pour la patiente, l'événement sera confirmé dans la Partie B. ▶ Dans le cas où la patiente est enceinte avec la FIV, l'événement ne sera pas confirmé dans la Partie B.	
Coupures d'électricité	À déclarer si impact potentiel sur la qualité des embryons ou si impact sur la disponibilité immédiate des milieux de culture.	À ne pas déclarer si événement ponctuel, isolé et sans conséquences.
Séparation du couple le jour de la ponction des ovocytes (Fécondation in vitro non réalisée et destruction des ovocytes)	À ne pas déclarer	
Refus du patient d'effectuer son prélèvement selon les règles du laboratoire et comportement agressif	À ne pas déclarer	
Accident de voiture du conjoint alors qu'il venait faire son recueil de sperme	À ne pas déclarer	

Délais de déclaration

Les professionnels de santé sont tenus de signaler sans délai tout incident ou effet indésirable.

Le terme « sans délai » est le terme consacré, couramment utilisé dans les textes juridiques, notamment en matière d'obligation de signalement dans les vigilances sanitaires réglementées. Cette mention évite d'indiquer un délai fixe en heures ou en jours et laisse le délai de transmission de l'information du déclarant aux autorités compétentes à l'appréciation du déclarant en fonction de son analyse de la situation. En effet, un délai fixe s'avèrerait inapproprié et inadapté dans la plupart des situations et mettrait le déclarant en difficulté.

Tout événement d'une particulière gravité ou susceptible de se reproduire ou d'être évité par la mise en place de mesures correctives ou préventives est à déclarer immédiatement à l'aide de la Partie A sans attendre les résultats de l'investigation (Partie B).

Les autres événements indésirables sont à signaler dans un délai qui revient à l'appréciation du professionnel de santé et du CLA en fonction du type d'événement et de sa gravité.

Il est important que les événements indésirables survenus au cours de l'année soient transmis à l'Agence de la biomédecine avant le 31 décembre de l'année en cours.

Abréviations

AFSSAPS: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMP: Assistance Médicale à la Procréation

ARS: Agence Régionale de Santé

CA: Conseil d'Administration

CLA: Correspondant Local d'AMP vigilance

CLIN: Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales

CME: Commission Médicale d'Établissement

CNA: Correspondant National d'AMP vigilance

CSP: Code de la Santé Publique

DM: Dispositif Médical

DMDIV: Dispositif Médical de Diagnostic In Vitro

DMS: Direction Médicale et Scientifique

DPI: Diagnostic Pré-Implantatoire

FIV: Fécondation In Vitro

HSO: Syndrome d'Hyperstimulation Ovarienne

IAC: Insémination Artificielle Conjugale

ICSI: Intra Cytoplasmic Sperm Injection

InVS: Institut de Veille Sanitaire

JO: Journal Officiel

PR: Personne Responsable

PSPH: Établissement privé à but non lucratif Participant au Service Public Hospitalier

PTA: Produit Thérapeutique Annexe



agence de la
biomédecine

Siège national :

Agence de la biomédecine
1 avenue du Stade de France
93212 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX
Tél. : 01 55 93 65 50

www.agence-biomedecine.fr