

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

2013

Direction générale médicale et scientifique

Pôle Sécurité-Qualité

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

Ce rapport a été approuvé par les membres de la Commission nationale d'AMP vigilance lors de la réunion du 11 juin 2014 présidée par le Pr Rachel Levy et le Dr Géraldine Porcu-Buisson.

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION.....	1
II. LE DISPOSITIF DE VIGILANCE RELATIF A L'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION.....	3
II-1 PILOTAGE AU NIVEAU LOCAL	3
II-2 PILOTAGE AU NIVEAU NATIONAL	3
III. BILAN DES DECLARATIONS D'AMP VIGILANCE	6
III-1 CONTROLE QUALITE DES DONNEES	6
III-2 ANALYSE DESCRIPTIVE DES CAS RAPPORTES	6
III-3 FAITS MARQUANTS	35
IV. BILAN DES ACTIONS	38
IV-1 APPUI PAR LE GROUPE DE TRAVAIL AMP VIGILANCE	38
IV-2 APPLICATION AMP VIGIE	38
IV-3 POURSUITE DES PROJETS EN COURS	39
IV-4 DIFFUSION D'INFORMATION ET D'ALERTES AUPRES DES CENTRES D'AMP	40
IV-5 PARTICIPATION AUX SYSTEMES DE VIGILANCE SANITAIRE	41
IV-6 PLAN PEGH	42
IV-7 LIEN AVEC LES DONNEES DU SNIIRAM	42
IV-8 FORMATION – INFORMATION	44
IV-8-1 <i>Communication sur le dispositif d'AMP vigilance</i>	44
IV-8-2 <i>Participation à des actions de formation</i>	46
IV-9 PARTICIPATION A L'ACTIVITE EUROPEENNE ET INTERNATIONALE	47
V. PERSPECTIVES POUR LES ANNEES 2014 ET 2015	47
VI. DISCUSSION	48
VII. CONCLUSION.....	49
GLOSSAIRE	50
ANNEXES	51

RÉSUMÉ

La mise en œuvre du dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation (AMP vigilance) est confiée à l'Agence de la biomédecine par la loi relative à la bioéthique d'août 2004, révisée par la loi n°2011-814 du 7 juillet 2011.

Cette vigilance sanitaire réglementée 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'AMP.

Il s'agit d'un système de vigilance transversal qui implique d'autres dispositifs de vigilance sanitaire et de surveillance épidémiologique.

Fin 2013, le réseau d'AMP vigilance comprend 191 correspondants locaux d'AMP vigilance désignés dans 96% des 199 centres d'AMP (103 centres clinico-biologiques et 96 laboratoires pratiquant uniquement l'insémination artificielle^a).

En 2013, l'Agence a reçu 469 déclarations d'AMP vigilance, réparties en 362 effets indésirables et en 107 incidents, provenant de 86 centres d'AMP dont 5 laboratoires pratiquant uniquement l'insémination artificielle. La proportion d'événements graves est de 76 %, plus faible que les années précédentes. Le délai moyen de déclaration à l'Agence de la biomédecine est de 66 ± 89 jours avec une valeur extrême allant jusqu'à 917 jours soit 2 ans et 1/2, et une médiane à 36 jours.

La répartition des déclarations selon leur typologie est la suivante : 284 événements indésirables (61 %) concernent la stimulation ovarienne, 91 (19 %) un geste clinique lors de l'AMP (inséminations, ponctions, transferts), 55 (12 %) la perte de gamètes / embryons, 10 (2 %) sont relatifs à la structure, 5 (1 %) concernent l'attribution des gamètes / embryons, 9 (2 %) concernent la culture des gamètes / embryons, et 15 (3 %) sont classés comme « autres ».

Ces données sont à mettre en regard avec les données d'activité disponibles pour l'année 2012 (les données d'activité 2013 n'étant pas encore disponibles). Le taux de notification moyen au niveau national a augmenté entre 2010 et 2012 passant de 1,9 effets indésirables ou incidents liés au patient déclarés pour 1000 actes d'AMP en 2010 à 2,6 en 2012 et a ensuite légèrement diminué à 2,4 en 2013.

En 2013, sur la base des signalements rapportés, l'Agence de la biomédecine a mis en place plusieurs actions visant à améliorer la qualité des pratiques et la sécurité des patients qui ont recours à l'AMP. En particulier, l'élaboration des recommandations sur « AMP et thromboses artérielles et veineuses » a été finalisée et a obtenu le label de la Haute autorité de santé (HAS).

La montée en charge de l'activité d'AMP vigilance se poursuit avec une participation croissante des centres d'AMP, probablement liée à une meilleure appropriation du dispositif par les professionnels de l'AMP. En particulier, le délai moyen de déclaration des événements indésirables a diminué. Il est donc important de pérenniser les actions pour favoriser la notification des incidents et des effets

^a Ces laboratoires sont chargés de préparer le sperme en vue de l'insémination artificielle

indésirables dans des délais appropriés, en développant la formation des correspondants locaux d'AMP vigilance et des autres professionnels de l'AMP, dans un objectif global de réduction des risques et d'amélioration des pratiques, dans l'intérêt des patients et des couples qui ont recours à l'AMP.

I. Introduction

La vigilance relative à l'assistance médicale à la procréation (AMP vigilance) est une vigilance sanitaire réglementée dont la mise en œuvre a été confiée à l'Agence de la biomédecine. Sa création a été demandée par le législateur au travers de la loi n°2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique révisée par la loi n°2011-814 du 7 juillet 2011. En particulier, l'Agence de la biomédecine a pour mission de mettre en œuvre un dispositif de vigilance en matière d'activités cliniques et biologiques de l'assistance médicale à la procréation (article L.1418-1 du Code de la santé publique). Le décret de juin 2008^b a complété l'organisation du dispositif d'AMP vigilance en précisant le rôle des différents acteurs. Ce décret transpose les directives européennes du 31 mars 2004 et du 24 octobre 2006.

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

Il existe une obligation de signalement^c des incidents et des effets indésirables pour les professionnels de santé.

L'AMP vigilance comporte le signalement de tout incident et de tout effet indésirable susceptibles d'être liés aux activités concernant les gamètes, les tissus germinaux et les embryons : recueil, prélèvement, préparation, conservation, transport, mise à disposition, importation, exportation, greffe, insémination ou transfert ; le recueil et la conservation des informations relatives aux incidents et aux effets indésirables liés à ces activités, l'analyse et l'exploitation de ces informations afin d'identifier la cause de l'incident ou de l'effet indésirable et de prévenir la survenue de tout nouvel événement indésirable ; la rétro-information des professionnels de santé concernés ; la réalisation de toute étude concernant les incidents et les effets indésirables liés aux activités précitées.

Un effet indésirable est défini comme toute réaction nocive survenant chez un donneur de gamètes ou chez une personne qui a recours à une assistance médicale à la procréation liée ou susceptible d'être liée aux activités d'AMP cliniques et / ou biologiques. Il 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.

^b 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

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

Un incident est défini comme tout accident ou erreur susceptible d'entraîner un effet indésirable chez un donneur de gamètes ou chez une personne qui a recours à l'AMP ou une perte de gamètes, tissus germinaux ou embryons. Il est considéré comme **grave** s'il est susceptible d'entraîner des effets indésirables graves. Doit aussi être considéré comme incident grave tout incident susceptible d'occasionner une erreur d'attribution ou une perte de gamètes, tissus germinaux ou embryons avec perte de chance totale de procréation sur la tentative ou pour le couple.

Il existe 5 niveaux de gravité allant de G1 à G5, les niveaux G1 et G2 correspondant à des événements indésirables avec des conséquences non graves. L'échelle de gravité est décrite en page 7 de la fiche de déclaration d'incident ou d'effet indésirable présentée à l'Annexe I.

Les signalements sont transmis à l'Agence de la biomédecine au moyen de la fiche de déclaration, de préférence par l'application informatique AMP Vigie. La fiche de déclaration d'incident ou d'effet indésirable est présentée à l'Annexe I.

L'activité d'AMP vigilance s'inscrit dans la démarche générale d'amélioration continue de la qualité, de la sécurité des soins et de la gestion des risques ainsi que dans la politique de lutte contre les événements indésirables tels que prévus par la loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (loi HPST) et le décret n°2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif aux événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé. L'AMP vigilance s'inscrit aussi dans le dispositif de certification des établissements de santé piloté par la Haute autorité de santé, le dispositif de gestion des événements indésirables faisant partie des pratiques exigibles prioritaires du manuel de certification V2010 (édition janvier 2014).

Par ailleurs, dans le cadre de la réforme de la biologie médicale, les activités biologiques d'AMP sont soumises à l'accréditation délivrée par le Comité français d'accréditation (Cofrac). La date limite d'obtention d'une accréditation totale des laboratoires est fixée au 1^{er} novembre 2020 avec une date limite d'entrée dans la démarche d'accréditation fixée au 31 octobre 2013.

Conformément à l'article R.2142-42 du code de la santé publique issu du décret du 19 juin 2008, l'Agence de la biomédecine doit établir un rapport annuel portant sur le dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation. Ce rapport doit être adressé, après approbation par les membres de la commission nationale d'AMP vigilance, au ministre chargé de la santé au plus tard le 30 juin de l'année suivante. Ce présent rapport porte sur l'activité d'AMP vigilance de l'année 2013. Conformément à la Directive tissus-cellules 2006/86/EC, les données d'AMP vigilance concernant les incidents graves et les effets indésirables graves sont par ailleurs transmises annuellement à la Commission européenne. Il s'agit de la transmission d'un rapport standardisé (Report template Serious Adverse Reaction(s) and Event(s)) sous format électronique selon les instructions définies dans le document « Common approach » de la Commission européenne.

II. Le dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation

II-1 Pilotage au niveau local

Désignation des correspondants locaux d'AMP vigilance

Conformément à la réglementation en vigueur, notamment l'article R.2142-47 du code de la santé publique (décret du 19 juin 2008), les établissements de santé, organismes et laboratoires d'analyses médicales doivent désigner un correspondant local d'AMP vigilance (CLA). Ses compétences et ses missions sont définies par les articles R.2142-48 et R.2142-49 du décret. Le correspondant local d'AMP vigilance doit être un professionnel de santé doté d'une expérience dans ce domaine. Dès sa désignation, l'identité, la qualité et les coordonnées du correspondant local d'AMP vigilance doivent être communiquées à l'Agence de la biomédecine.

Le correspondant local d'AMP vigilance 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, les autres correspondants locaux d'AMP vigilance ;
- informer, dès lors qu'ils sont concernés, les correspondants locaux des autres dispositifs de vigilance relatifs à des produits de santé et leur transmettre, le cas échéant, une copie de la déclaration ;
- participer aux investigations dont fait l'objet l'incident ou l'effet indésirable ;
- aviser l'Agence de la biomédecine du résultat des investigations précitées et des mesures correctives et/ou préventives mises en place ;
- informer l'Agence de la biomédecine de toute difficulté susceptible de compromettre le bon fonctionnement du dispositif d'AMP vigilance.

Fin 2013, le réseau d'AMP vigilance comprend 191 correspondants locaux d'AMP vigilance désignés dans 96% des 199 centres d'AMP (103 centres clinico-biologiques et 96 laboratoires pratiquant uniquement l'insémination artificielle). Ces centres sont enregistrés au niveau de la direction juridique de l'Agence de la biomédecine à partir des informations délivrées par les agences régionales de santé (ARS) qui ont la mission d'autoriser les centres pour ces activités. Sur cette base, l'Agence de la biomédecine constitue et actualise régulièrement un annuaire des CLA. L'Agence prévoit une relance des centres d'AMP n'ayant pas encore désigné leur correspondant local d'AMP vigilance.

II-2 Pilotage au niveau national

Le pôle sécurité-qualité au sein de la Direction générale médicale et scientifique assure le pilotage au niveau national du dispositif d'AMP vigilance.

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

L'Agence de la biomédecine entretient des relations fréquentes avec les CLA pour la gestion des déclarations d'AMP vigilance et un retour d'information est organisé régulièrement.

Secrétariat de la commission nationale d'AMP vigilance

L'Agence de la biomédecine assure le secrétariat de la commission nationale d'AMP vigilance. Conformément au code de la santé publique, les missions de cette commission sont de :

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

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

La commission comprend 4 membres de droit (le directeur général de la santé, le directeur général de l'offre des soins, le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et le directeur général de l'Agence de la biomédecine) et 14 membres^d nommés par le ministre en charge de la santé, en raison de leurs compétences respectives dans différents domaines, pour une durée de 4 ans renouvelable. Conformément au décret, les membres de la commission nationale ont été nommés par le ministre en charge de la santé^e, sur proposition du directeur général de l'Agence de la biomédecine.

La présidente (Dr Hélène Grandjean) et le vice-président (Dr Bernard Nicollet) ont été nommés en 2010 par le ministre chargé de la santé parmi les membres. La liste des membres de la commission nationale d'AMP vigilance (2010-2013) est présentée à l'Annexe II.

Chaque membre de la commission nationale est tenu de compléter une déclaration d'intérêts au moins chaque année et de signaler à l'Agence de la biomédecine tout changement qui pourrait

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

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

Intervenir en cours d'année. Conformément à la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé et au décret n°2012-745 du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, sur décision de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine du 19 novembre 2012, les déclarations d'intérêts des membres de la commission nationale d'AMP vigilance sont rendues publiques sur le site internet de l'Agence de la biomédecine. Le compte-rendu de la réunion du 12 juin 2013 est présenté à l'Annexe III. Les membres étant nommés par arrêté pour une durée de 4 ans, la réunion du 12 juin 2013 a été la dernière de ce mandat de la commission.

Fin 2013, l'Agence de la biomédecine a donc sollicité les sociétés savantes afin que la directrice générale soit en mesure de proposer une liste de candidats à la ministre en charge de la santé et qu'un nouvel arrêté soit pris.

Pilotage du groupe de travail AMP vigilance

Depuis septembre 2005, l'Agence de la biomédecine s'appuie sur un groupe de travail externe "AMP vigilance" composé de professionnels de l'AMP (biologistes de la reproduction, gynécologues-obstétriciens, techniciens) et d'un médecin épidémiologiste. Ils sont impliqués dans l'élaboration des outils nécessaires à l'amélioration du dispositif et dans l'expertise des cas rapportés.

Ses membres sont issus du secteur hospitalier public et privé. La composition du groupe de travail "AMP vigilance" et le planning des réunions pour l'année 2013 est présentée à l'Annexe II.

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

Parties prenantes. Le groupe de travail AMP vigilance est concerné par l'objectif « *S'ouvrir aux parties prenantes pour renforcer la démocratie sanitaire* » qui a été introduit dans le Contrat d'Objectifs et de Performance (COP) 2012-2015 que l'Agence de la biomédecine a signé avec la direction générale de la santé (DGS). Les parties prenantes à intégrer sont celles qui ne sont pas présentes dans les groupes de travail, comme par exemple des associations de patients ou d'usagers. En pratique, pour ce groupe de travail, la sollicitation de parties prenantes se fera au cas par cas pour formuler des commentaires sur des thèmes pré-identifiés et sur les recommandations issues du groupe de travail. Cela nécessitera de la part des membres du groupe de travail un effort de pédagogie pour être capable d'expliquer la question de façon solide à des patients qui ont des droits et de plus en plus d'accès aux informations. Les patients deviennent ainsi des partenaires et ont un rôle en termes d'éducation à la santé. En conclusion, le groupe de travail est force de proposition et a toute latitude pour solliciter les associations au cas par cas.

III. Bilan des déclarations d'AMP vigilance

III-1 Contrôle qualité des données

Méthodologie du 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, une liste des erreurs et données manquantes persistantes est établie.

Résultats du contrôle de qualité des données

Pour l'année 2013, le contrôle de qualité des données a généré au total 193 messages d'erreurs pour les 469 déclarations. Les messages ont été adressés par le pôle qualité des données aux centres d'AMP le 17 janvier 2014 avec un délai de réponse fixé au 10 février 2014. À cette date, 82 données incomplètes ou ambiguës ont été corrigées par les centres d'AMP. La base de données a été « gelée » le 14 février 2014.

III-2 Analyse descriptive des cas rapportés

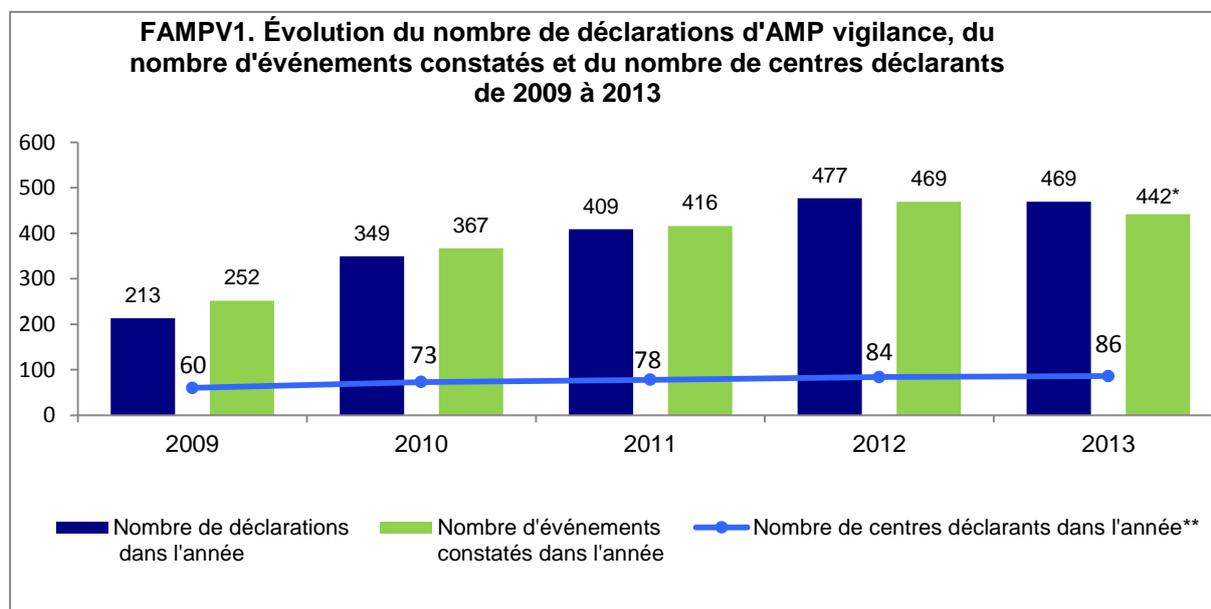
Entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2013^f, l'Agence de la biomédecine a reçu 469 déclarations d'AMP vigilance provenant de 86 centres d'AMP comprenant 81 centres clinico-biologiques et 5 laboratoires d'insémination artificielle. Les 469 déclarations d'AMP vigilance sont réparties en 362 effets indésirables et en 107 incidents. La proportion d'événements graves est de 76 %, plus faible que les années précédentes (84% en 2012).

En complément du nombre de déclaration, le nombre d'événements indésirables constatés chaque année a été calculé depuis l'année 2009.

L'analyse du nombre de déclaration par année permet d'évaluer l'efficacité du dispositif mis en place alors que l'analyse du nombre d'événements constatés permet d'évaluer la volumétrie d'événements indésirables par année.

^f La date de déclaration correspond à l'envoi de la Partie A de la fiche de déclaration (Signalement immédiat)

L'évolution du nombre de déclarations d'AMP vigilance, du nombre d'événements constatés et du nombre de centres déclarants de 2009 à 2013 est présentée à la figure FAMPV1.



*Les déclarations reçues après le 14 février 2014 ne sont pas prises en compte (date du gel de la base). Entre le 1er janvier 2013 et le 14 février 2014, 442 incidents et effets indésirables constatés en 2013 ont été déclarés.

** Nombre de centres clinico-biologiques et laboratoires d'insémination artificielle

On observe que le nombre de déclarations a été multiplié par un facteur 2 entre 2009 et 2012. Par contre, le nombre de déclarations reste stable entre 2012 et 2013.

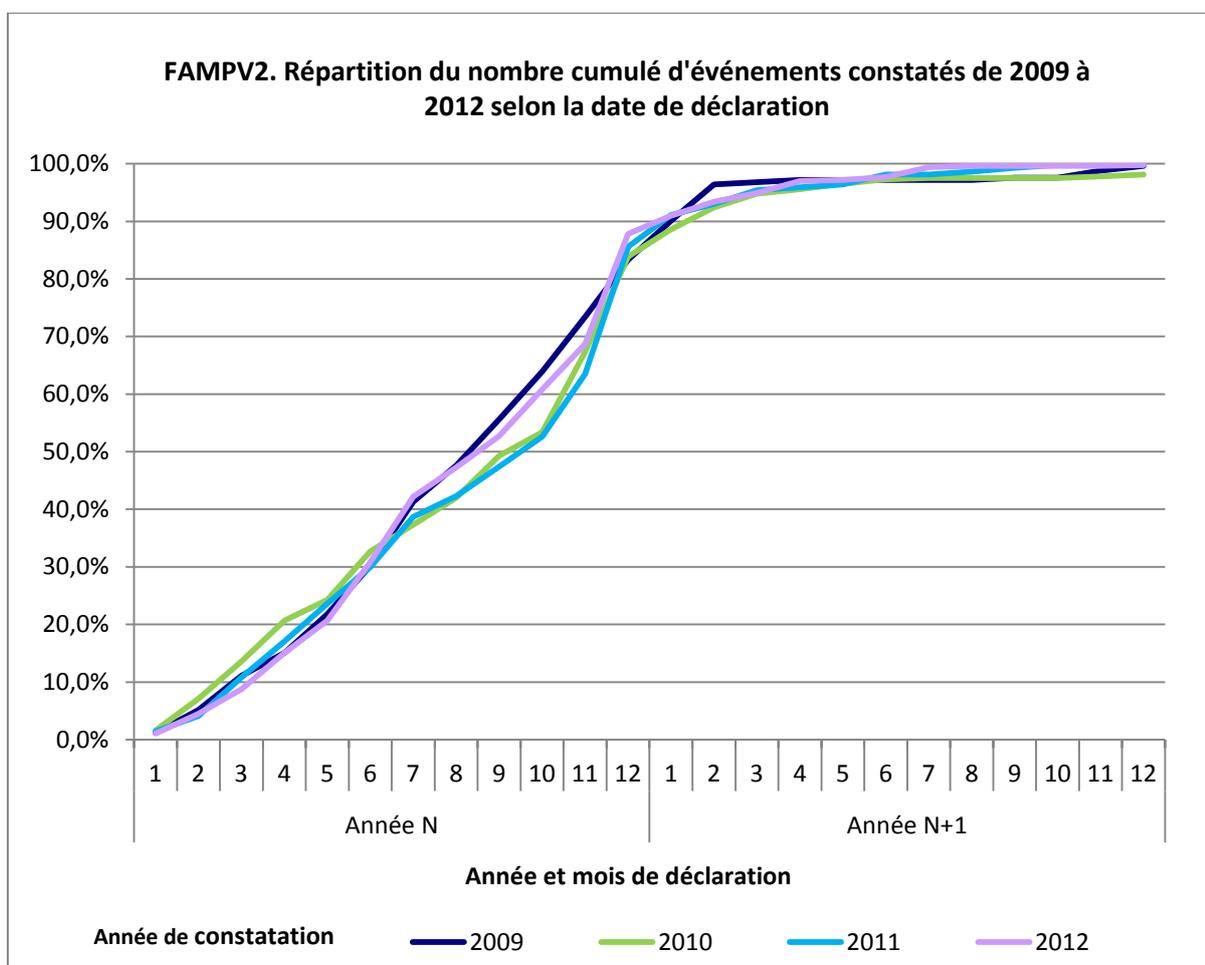
Parallèlement, le nombre de centres d'AMP clinico-biologiques déclarants a augmenté depuis 2009 passant de 54 % (58/107) à 79% en 2013 (81/103).

Pour les laboratoires d'insémination artificielle, le nombre de centres déclarants est beaucoup plus faible mais a également augmenté depuis 2009 passant de 2% (2/105) à 5% (5/96) en 2013.

Délais de déclaration

Le décret de juin 2008 prévoit que les CLA déclarent les incidents et les effets indésirables sans délai à l'Agence de la biomédecine.

La répartition du nombre cumulé d'événements constatés de 2009 à 2012 selon la date de déclaration est présentée à la figure FAMPV2.



De 2009 à 2012, on observe que l'on a recueilli en données cumulées, à la fin de l'année civile, en moyenne 85 % des événements indésirables constatés dans l'année et que quasiment la totalité (98%) sont recueillis en milieu d'année n+1. Au cours des années, on observe une légère augmentation en fin d'année civile de l'exhaustivité des déclarations des événements constatés dans l'année (83 % en 2009 vs 88% en 2012).

L'année 2013 n'a pas été prise en compte par manque de recul en 2014 pour faire cette analyse.

L'évolution du délai de déclaration depuis 2009 et des délais de déclaration en fonction de la gravité sont présentés dans le tableau TAMPV1.

TAMPV1. Délais de déclaration des événements en jours en fonction de la gravité

Année de déclaration		G1 à G5	G1	G2	G3	G4	G5
2009	.						
	N*	213	5	42	136	30	0
Délai (jours)	Moyenne±Écart-type	51±60	32±23	35±40	49±46	89±111	
	Médiane	32	31	22	33	44	
	Extrêmes	[0-501]	[0-64]	[1-203]	[0-209]	[9-501]	
2010	.						
	N*	349	21	54	203	71	0
Délai (jours)	Moyenne±Écart-type	77±83	91±117	72±92	76±78	78±79	
	Médiane	46	24	34	48	55	
	Extrêmes	[0-595]	[0-434]	[0-373]	[0-595]	[0-319]	
2011	.						
	N*	409	11	56	245	96	1
Délai (jours)	Moyenne±Écart-type	82±87	49±47	76±98	83±88	81±75	415±NC
	Médiane	47	34	32	49	51	415
	Extrêmes	[0-487]	[0-120]	[0-363]	[0-487]	[0-314]	NC
2012	.						
	N*	477	27	48	282	119	1
Délai (jours)	Moyenne±Écart-type	86±107	35±53	49±45	94±115	90±107	468±NC
	Médiane	48	12	34	50	55	468
	Extrêmes	[0-798]	[0-241]	[1-184]	[0-601]	[0-798]	NC
2013	.						
	N*	469	34	79	256	100	0
Délai (jours)	Moyenne±Écart-type	66±89	31±36	67±94	62±86	86±101	
	Médiane	36	19	32	34	54	
	Extrêmes	[0-917]	[0-140]	[0-531]	[0-917]	[0-681]	

NC : non calculable

N*: nombre de déclarations

Le délai moyen entre la déclaration faite à l'Agence de la biomédecine en 2013 et la date de constatation de l'événement indésirable a été de 66 jours soit d'environ 2 mois avec une médiane à 36 jours. Il existe une grande variabilité de ce délai attestée par la valeur de l'écart-type à 89 jours et les valeurs extrêmes comprises entre 0 jour et 917 jours soit un délai de 2 ans et demi pour déclarer un événement indésirable à l'Agence de la biomédecine après sa constatation. Aucun élément fourni ne permettait d'expliquer ce long délai de déclaration.

En comparaison aux 3 années précédentes, on observe une tendance à la diminution du délai médian de déclaration.

En moyenne, le délai de déclaration est plus long pour des événements plus graves et plus complexes à documenter. Une explication possible est que dans ces situations les centres ont

déclaré l'événement indésirable après avoir finalisé l'investigation bien que cette démarche ne soit pas conforme avec les exigences réglementaires.

Relance auprès des CLA en juillet 2013 et en novembre 2013

Le pôle sécurité-qualité a adressé le 15 juillet 2013 et le 29 novembre 2013 un message aux CLA afin de leur rappeler de déclarer les événements indésirables au fil de l'eau en privilégiant le recours à l'outil de déclaration en ligne AMP Vigie.

En moyenne, l'Agence de la biomédecine a reçu 39 déclarations par mois, avec un pic de 56 déclarations en juillet et de 51 déclarations en décembre.

Déclarations d'AMP vigilance en fonction du type d'activité

Lors de la déclaration à l'Agence de la biomédecine, le CLA doit renseigner le type d'activité concerné par l'événement c'est-à-dire s'il s'agit d'AMP, d'autoconservation ou de don.

L'activité d'AMP est subdivisée en AMP "intraconjugale", AMP "en contexte viral", AMP "avec don" et AMP avec "diagnostic préimplantatoire (DPI)".

L'activité "Don" concerne un événement indésirable chez un ou des donneurs anonymes de gamètes.

La distribution des déclarations d'AMP vigilance par type d'activité telle que définie dans la fiche de déclaration (Annexe I) est présentée dans le tableau TAMPV2.

TAMPV2. Distribution du nombre de déclarations par type d'activité (2013, n=469)

			2013	
			N*	%**
AMP			453	96,6%
	Intraconjugale	Insémination	10	
		FIV	176	
		ICSI	242	
		TEC	17	
		Non renseigné	22	
	En contexte viral	Insémination	0	
		FIV	3	
		ICSI	2	
		TEC	1	
		Non renseigné	0	
	Avec don	Insémination	0	
		FIV	4	
		ICSI	2	
		TEC	1	
		Non renseigné	1	
	DPI		10	
	Type d'AMP non renseigné		4	
Autoconservation			14	3%
Don			2	0,4%

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

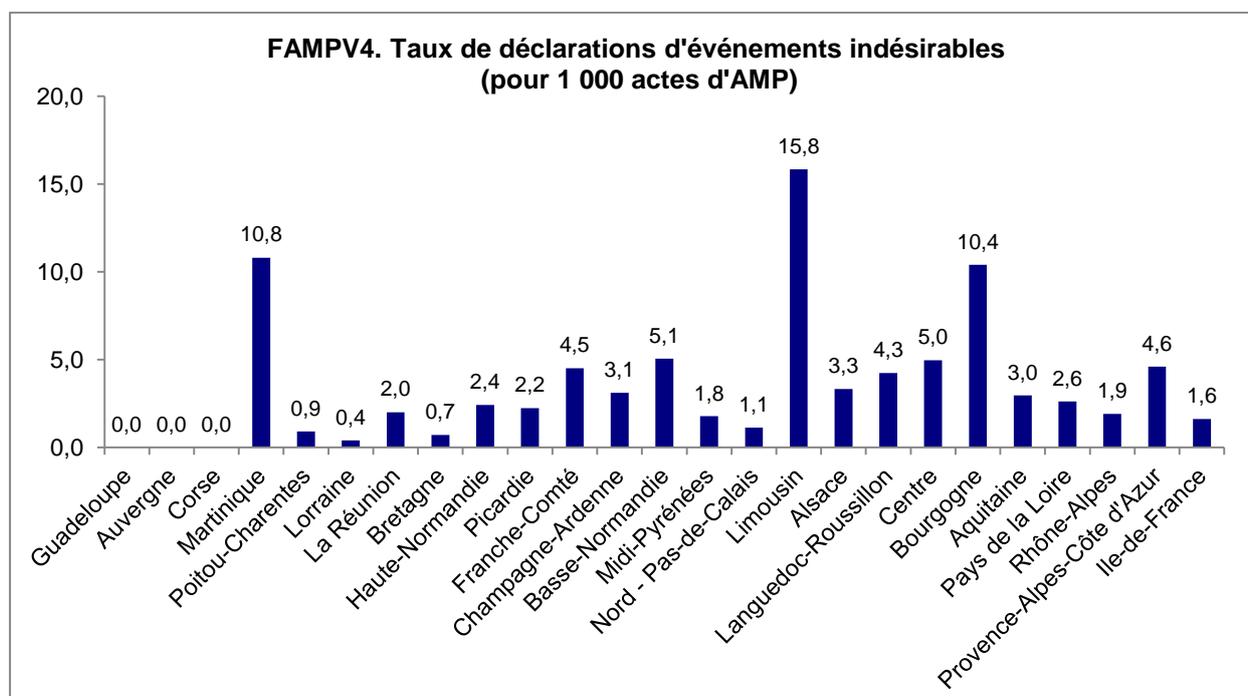
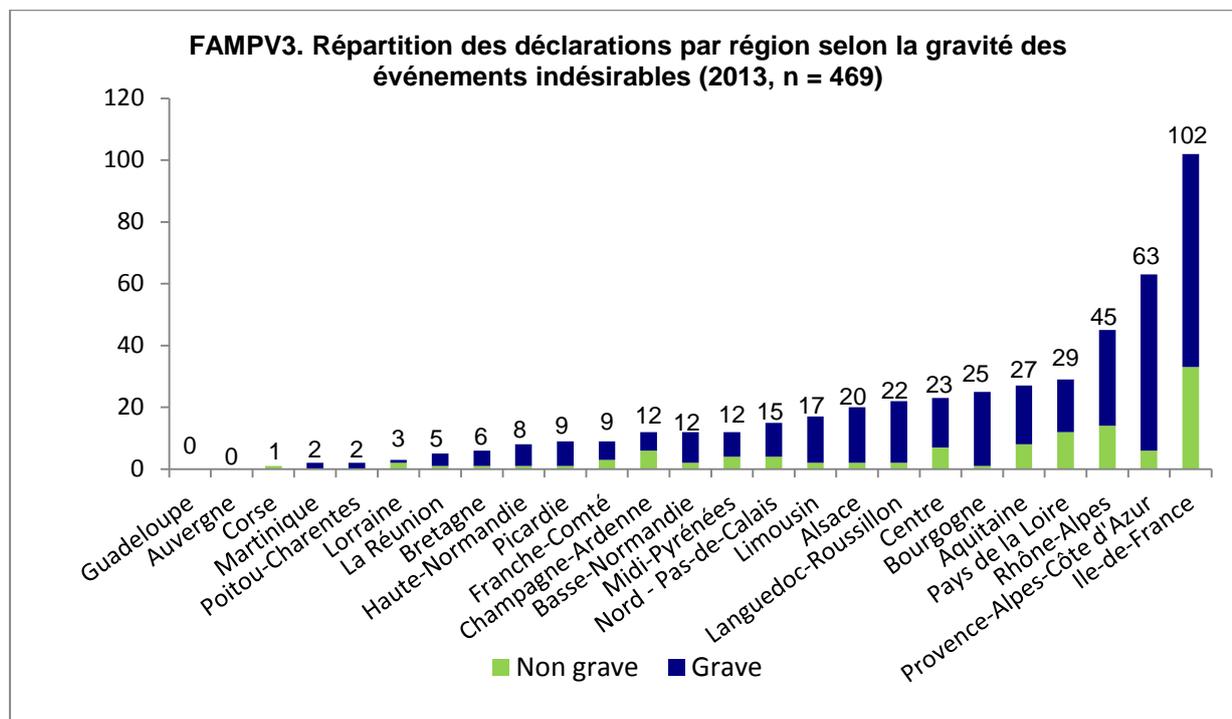
**% : pourcentage des déclarations adressées à l'Agence de la biomédecine

La plupart des déclarations d'AMP vigilance (96,6 %) concerne l'activité d'AMP, essentiellement en ICSI ou en FIV. Seules 6 déclarations concernent un événement indésirable rapporté à une activité en contexte viral, 10 dans un contexte de diagnostic préimplantatoire (DPI), 14 concernent l'activité d'autoconservation, et 2 effets indésirables ont été rapportés dans le cadre d'un don d'ovocytes.

Le faible nombre de déclarations concernant l'activité d'insémination, compte-tenu du nombre important d'actes réalisés chaque année, pourrait s'expliquer par le fait qu'il y a moins de gestes à risque pour cette activité et qu'une partie des inséminations se faisant chez les gynécologues en cabinet libéral, les événements indésirables sont probablement peu déclarés.

Distribution des déclarations par région administrative

La distribution des déclarations par région est présentée en fonction de la gravité sous forme d'un histogramme à la figure FAMPV3. Il s'agit de données brutes qui ne sont pas rapportées à l'activité. La distribution du nombre de déclarations d'événements indésirables pour 1000 actes d'AMP par région est présentée à la figure FAMPV4.



En 2013, 86 centres d'AMP (centres clinico-biologiques d'AMP ou laboratoires d'IA) répartis dans 23 régions ont fait au moins une déclaration d'AMP vigilance. Dans 2 régions (Guadeloupe et Auvergne), les centres d'AMP n'ont fait aucune déclaration d'AMP vigilance.

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 102 déclarations.

On observe qu'au niveau de la région les déclarations concernent majoritairement des événements indésirables graves.

En rapportant le nombre de déclarations d'événements indésirables au nombre d'actes d'AMP⁹ (cf.FAMPV4 et TAMPV5), la répartition des régions diffère. Les régions ayant une forte activité en AMP n'ont pas proportionnellement le plus fort taux de notification.

Le nombre et le pourcentage de centres clinico-biologiques actifs et déclarants en 2013 par région est présenté dans le tableau TAMPV3.

⁹ Le nombre d'actes d'AMP comprend le nombre de tentatives (cycles d'insémination artificielle (IIU, IIC) ; ponctions d'ovocytes dans le cadre des fécondations in vitro (FIV, ICSI) ; transferts d'embryons congelés (TEC)), le nombre de patients ayant fait une nouvelle autoconservation dans l'année (en cours d'AMP et pour la préservation de la fertilité) et le nombre de donneuses d'ovocytes et de donneurs de spermatozoïdes.

TAMPV3. Nombre et pourcentage de centres clinico biologiques actifs et déclarants par région (2013)

Régions	Centres clinico biologiques déclarants en 2013	Centres clinico biologiques actifs*	% de centres déclarants
Alsace	2	2	100%
Aquitaine	5	5	100%
Auvergne	0	2	0%
Basse-Normandie	2	2	100%
Bourgogne	1	1	100%
Bretagne	3	5	60%
Centre	4	4	100%
Champagne-Ardenne	3	3	100%
Franche-Comté	2	2	100%
Guadeloupe	0	1	0%
Haute-Normandie	1	3	33%
Ile-de-France	20	22	91%
La Réunion	2	2	100%
Languedoc-Roussillon	4	4	100%
Limousin	1	1	100%
Lorraine	2	4	50%
Martinique	1	1	100%
Midi-Pyrénées	1	4	25%
Nord - Pas-de-Calais	5	6	83%
Pays de la Loire	4	6	67%
Picardie	2	3	67%
Poitou-Charentes	1	2	50%
Provence-Alpes-Côte d'Azur	8	8	100%
Rhône-Alpes	7	10	70%
Total	81	103	79%

*: selon le nombre de centres d'AMP ayant envoyé leur rapport annuel d'activité 2012 à l'Agence de la biomédecine

De manière globale, 81 des 103 centres clinico-biologiques (79%) ont fait au moins une déclaration d'AMP vigilance en 2013.

Pour 12 régions, la totalité des centres clinico-biologiques de la région ont fait au moins une déclaration d'AMP vigilance en 2013.

De plus, 5 des 96 laboratoires d'insémination artificielle (5%) ont fait au moins une déclaration d'AMP vigilance en 2013 : un en Alsace pour 7 laboratoires actifs, un en Aquitaine pour 6 laboratoires actifs, un en Corse pour 1 laboratoire actif, un en Ile de France pour 17 laboratoires actifs, un en Rhône-Alpes pour 16 laboratoires actifs.

Déclarations d'AMP vigilance rapportées à l'activité régionale des centres d'AMP

Méthodologie

Comme dans le rapport AMP vigilance de l'année 2012, les données de vigilance ont été rapportées à un dénominateur afin d'avoir un indicateur permettant d'une part d'estimer le taux de notification d'incidents et d'effets indésirables (par région), et d'autre part d'en suivre l'évolution au cours du temps.

Pour les années 2011 et 2012, les données d'AMP vigilance sont rapportées aux données d'activité (nombre de stimulations, fécondations in vitro, autres techniques, ...) de la même année. Du fait du délai de mise à disposition des données d'activité des centres d'AMP (n-2), les données d'AMP vigilance de l'année 2013 sont rapportées aux données d'activité de l'année précédente, considérant que l'activité est stable au niveau régional. En effet, l'Agence de la biomédecine dispose en juin 2014 des données d'activité des centres de l'année 2012 (n-2).

Il a été décidé de ne pas rapporter la totalité des incidents et effets indésirables au nombre d'actes d'AMP. En ce qui concerne les incidents relatifs aux gamètes, embryons et tissus germinaux, il n'est pas pertinent de les rapporter à des données d'activité compte-tenu d'une part des données d'activité biologique disponibles et d'autre part du fait que tous les incidents ne sont pas liés à l'activité. En conséquence, seuls les effets indésirables et les incidents liés à "l'activité" en lien avec un acte individualisé, sont rapportés à l'activité exprimée en "nombre d'actes d'AMP^h". Les incidents liés au patient pris en compte sont les erreurs ou anomalies d'administration de traitement (typologie : A1a) et les erreurs d'identification / d'attribution de gamètes ou d'embryons (typologie : B1a).

Sur la base des rapports annuels d'activité des centres d'AMP, l'activité des centres est présentée selon 3 classes différentes : l'AMP (fécondation in vitro, TEC, inséminations, DPI), les autoconservations, les dons de gamètes ou d'embryons. Ces classes d'activité comportent des niveaux de risques d'effets indésirables et d'incidents très différents. La répartition de ces différentes activités selon les centres et les régions est hétérogène. De ce fait, même rapporté au volume global d'activité dans les centres ou dans les régions, il est difficile de définir un indicateur unique et les taux de déclarations ne peuvent pas être facilement comparés.

Résultats

Le nombre de déclarations d'effets indésirables et d'incidents liés au patient pour 2011, 2012 et 2013 selon les classes d'activité est présenté dans le tableau TAMPV4.

^h Le nombre d'actes d'AMP comprend le nombre de tentatives (cycles d'insémination artificielle (IIU, IIC) ; ponctions d'ovocytes dans le cadre des fécondations in vitro (FIV, ICSI) ; transferts d'embryons congelés (TEC)), le nombre de patients ayant fait une nouvelle autoconservation dans l'année (en cours d'AMP et pour la préservation de la fertilité) et le nombre de donneuses d'ovocytes et de donneurs de spermatozoïdes.

TAMPV4. Nombre de déclarations d'effets indésirables et d'incidents liés au patient selon les classes d'activité

Activité		2011		2012		2013
		Nombre d'actes d'AMP*	Nombre de déclarations d'effets indésirables et d'incidents liés au patient**	Nombre d'actes d'AMP*	Nombre de déclarations d'effets indésirables et d'incidents liés au patient**	Nombre de déclarations d'effets indésirables et d'incidents liés au patient**
AMP		141 722	337***	143 265	399***	373***
	Fécondations in vitro (FIV, ICSI)	61 745	295	62 091	363	347
	TEC	20 551	12	22 139	7	5
	Inséminations	59 001	7	58 478	8	4
	Diagnostic pré-implantatoire (DPI)	425	2	557	6	8
	Type d'AMP non renseigné		24		18	12
Autoconservation		10 199	1	10 389	0	0
	En cours d'AMP****	5 752	1	5 992	0	0
	Préservation de la fertilité*****	4 447		4 397	0	0
Dons (gestion des donneurs)		632	2	657	4	1
	Donneuses d'ovocytes	401	2	422	4	1
	Donneurs de spermatozoïdes	231	0	235	0	0

* Le nombre d'actes d'AMP comprend le nombre de tentatives (cycles d'insémination artificielle (IUI, IIC) ; ponctions d'ovocytes dans le cadre des fécondations in vitro (FIV, ICSI) ; transferts d'embryons congelés (TEC)), le nombre de patients ayant fait une nouvelle autoconservation dans l'année (en cours d'AMP et pour la préservation de la fertilité) et le nombre de donneuses d'ovocytes et de donneurs de spermatozoïdes.

** Effets indésirables et incidents de typologie A1a et B1a

***Un effet indésirable ou un incident peut concerner plusieurs activités d'AMP

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

***** 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).

Activité d'AMP : en moyenne, au niveau national, si on rapporte les effets indésirables et incidents liés au patient déclarés qui concernent des activités d'AMP (inséminations, FIV, TEC, ICSI) à l'activité nationale, on obtient un indicateur de 2,4 effets indésirables ou incidents déclarés pour 1 000 actes d'AMP en 2011 (rapporté à l'activité 2011), un indicateur de 2,8 pour 2012 (rapporté à l'activité 2012) et de 2,6 pour 2013 (rapporté à l'activité 2012).

Activité d'autoconservation : le taux de notification d'effets indésirables et d'incidents liés au patient rapportés à l'activité nationale est proche de zéro pour l'activité d'autoconservation, ce qui peut s'expliquer par le fait que très peu d'effets indésirables ou d'incidents liés au patient (A1a, B1a) sont recueillis dans ce type d'activité.

Activité de don : en moyenne, au niveau national, si on rapporte les effets indésirables et incidents liés au patient déclarés qui concernent des activités de don à l'activité nationale, on obtient un indicateur de 3,2 effets indésirables ou incidents déclarés pour 1 000 actes de don en 2011, un indicateur de 6,1 pour 2012 et de 1,5 pour 2013. Il est probable que la survenue d'un événement

indésirable chez un donneur soit plus volontairement déclarée dans la mesure où aucun bénéfice n'est attendu pour la personne se prêtant au don.

Le nombre de déclarations d'effets indésirables et d'incidents liés au patient rapporté à l'activité par région sont présentés dans le tableau TAMPV5.

TAMPV5. Nombre de déclarations d'effets indésirables et d'incidents liés au patient rapporté à l'activité par région

Région	Nombre de déclarations d'effets indésirables et d'incidents liés au patient*			Nombre d'actes d'AMP**		Taux pour 1000		
	2011	2012	2013	2011	2012	Evénements 2011/ activité 2011	Evénements 2012/ activité 2012	Evénements 2013/ activité 2012
Alsace	17	23	15	4382	4508	3,9	5,1	3,3
Aquitaine	15	26	19	6189	6389	2,4	4,1	3,0
Auvergne	3	4	0	2582	2637	1,2	1,5	0,0
Basse-Normandie	0	11	11	2271	2173	0,0	5,1	5,1
Bourgogne	25	19	24	2474	2307	10,1	8,2	10,4
Bretagne	10	9	6	8163	8385	1,2	1,1	0,7
Centre	28	16	18	3568	3622	7,8	4,4	5,0
Champagne-Ardenne	7	3	10	3133	3199	2,2	0,9	3,1
Corse	0	0	0	115	91	0,0	0,0	0,0
Franche-Comté	3	6	6	1402	1330	2,1	4,5	4,5
Guadeloupe	3	1	0	409	429	7,3	2,3	0,0
Guyane	0	0	0	92	.	0,0	.	.
Haute-Normandie	14	12	7	2915	2888	4,8	4,2	2,4
Ile-de-France	76	79	74	44651	45432	1,7	1,7	1,6
La Réunion	0	12	4	2011	1985	0,0	6,0	2,0
Languedoc-Roussillon	5	8	18	4395	4233	1,1	1,9	4,3
Limousin	15	11	15	953	947	15,7	11,6	15,8
Lorraine	2	8	2	4569	4934	0,4	1,6	0,4
Martinique	0	0	2	193	185	0,0	0,0	10,8
Midi-Pyrénées	4	6	8	4417	4491	0,9	1,3	1,8
Nord - Pas-de-Calais	12	16	11	9643	9705	1,2	1,6	1,1
Pays de la Loire	13	16	24	9179	9120	1,4	1,8	2,6
Picardie	0	1	8	3472	3568	0,0	0,3	2,2
Poitou-Charentes	5	9	2	2208	2174	2,3	4,1	0,9
Provence-Alpes-Côte d'Azur	63	75	57	12109	12386	5,2	6,1	4,6
Rhône-Alpes	20	32	33	17058	17193	1,2	1,9	1,9
Total	340	403	374	152553	154311	2,2	2,6	2,4

**Effets indésirables et incidents de typologie A1a et B1a.*

*** Le nombre d'actes d'AMP comprend le nombre de tentatives (cycles d'insémination artificielle (IUI, IIC) ; ponctions d'ovocytes dans le cadre des fécondations in vitro (FIV, ICSI) ; transferts d'embryons congelés (TEC)), le nombre de patients ayant fait une nouvelle autoconservation dans l'année (en cours d'AMP et pour la préservation de la fertilité) et le nombre de donneuses d'ovocytes et de donneurs de spermatozoïdes.*

Données d'AMP vigilance 2011 rapportées aux données d'activité 2011 : en moyenne, au niveau national, si on rapporte les 340 effets indésirables et incidents liés au patient déclarés en 2011 qui concernent des activités d'AMP de manière globale (inséminations, FIV, TEC, activités de dons, autoconservations) aux 152 553 actes d'AMP de l'année 2011, on obtient un indicateur de **2,2 effets indésirables ou incidents déclarés pour 1 000 actes d'AMP**.

Données d'AMP vigilance 2012 rapportées aux données d'activité 2012 : en moyenne, au niveau national, si on rapporte les 403 effets indésirables et incidents liés au patient déclarés en 2012 qui concernent des activités d'AMP de manière globale (inséminations, FIV, TEC, activités de dons, autoconservations) aux 154 311 actes d'AMP de l'année 2012, on obtient un indicateur de **2,6 effets indésirables ou incidents déclarés pour 1 000 actes d'AMP**.

Données d'AMP vigilance 2013 rapportées aux données d'activité 2012 : les données de vigilance l'année 2013 ont été rapportées aux données d'activité de l'année 2012, les données d'activité de 2013 n'étant pas encore disponibles. En moyenne, au niveau national, si on rapporte les 374 effets indésirables et incidents liés au patient déclarés en 2013 qui concernent des activités d'AMP de manière globale (inséminations, FIV, TEC, activités de dons, autoconservations) chez les patients aux 154 311 actes d'AMP de l'année 2012 on obtient un indicateur de **2,4 effets indésirables ou incidents déclarés pour 1 000 actes d'AMP**.

Cet indicateur a augmenté entre 2010 et 2012 passant de 1,9 effets indésirables ou incidents liés au patient déclarés pour 1 000 actes d'AMP en 2010 à 2,6 pour 1 000 actes d'AMP en 2012, ce qui traduit une appropriation progressive de la démarche par les professionnels. Entre 2012 et 2013, cet indicateur a légèrement diminué en passant à 2,4 pour 1000 actes d'AMP en 2013. Il est possible que cette stabilité reflète un « plafonnement » dans l'adhésion des professionnels au système de déclaration. L'Agence devra mener des actions afin de favoriser une adhésion plus importante de l'ensemble des professionnels.

Il faut rester prudent quant à l'interprétation de ces taux qui ne sont qu'indicatifs et prendre en compte que les effets indésirables et les incidents liés au patient sont rapportés à l'activité globale comprenant notamment les inséminations qui représentent une activité importante des tentatives d'AMP mais peu de déclarations.

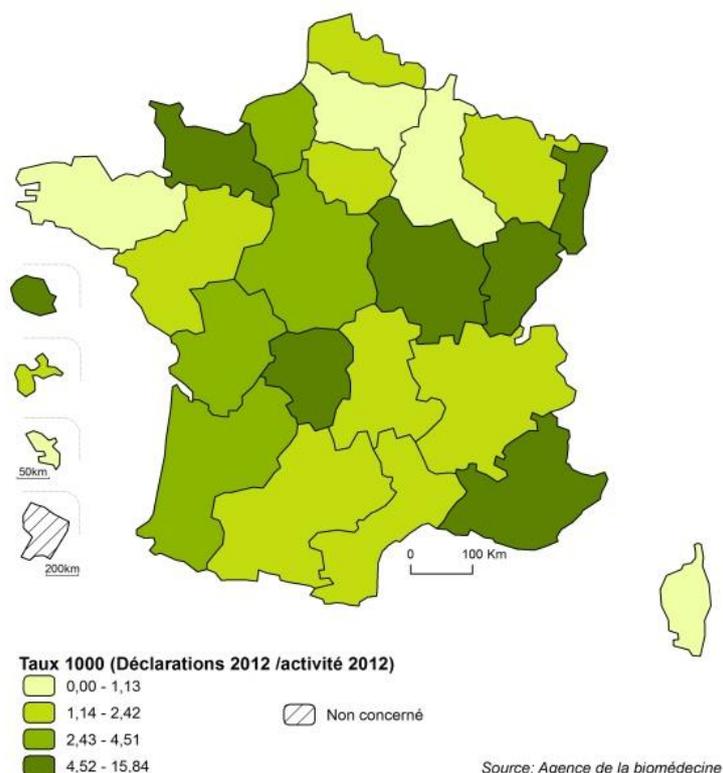
On remarque toutefois des variations régionales importantes du taux de notification (sans prendre en compte les valeurs nulles) allant pour les données d'AMP vigilance 2013 rapportées aux données d'activité 2012 entre 0,4 pour 1000 en Lorraine et 15,8 pour 1000 dans le Limousin.

La Bourgogne et le Limousin font partie des régions qui notifient le plus par rapport à leur activité et l'Île-de-France des régions qui ont un taux de notification parmi les plus bas alors que, du fait de son activité importante, cette région fournit le plus gros contingent de déclarations.

Entre 2011 et 2013, certaines régions ont vu ce taux augmenter, notamment la basse Normandie, le Languedoc-Roussillon et la Martinique, ce qui traduit probablement une meilleure appropriation de ce dispositif de vigilance par les professionnels.

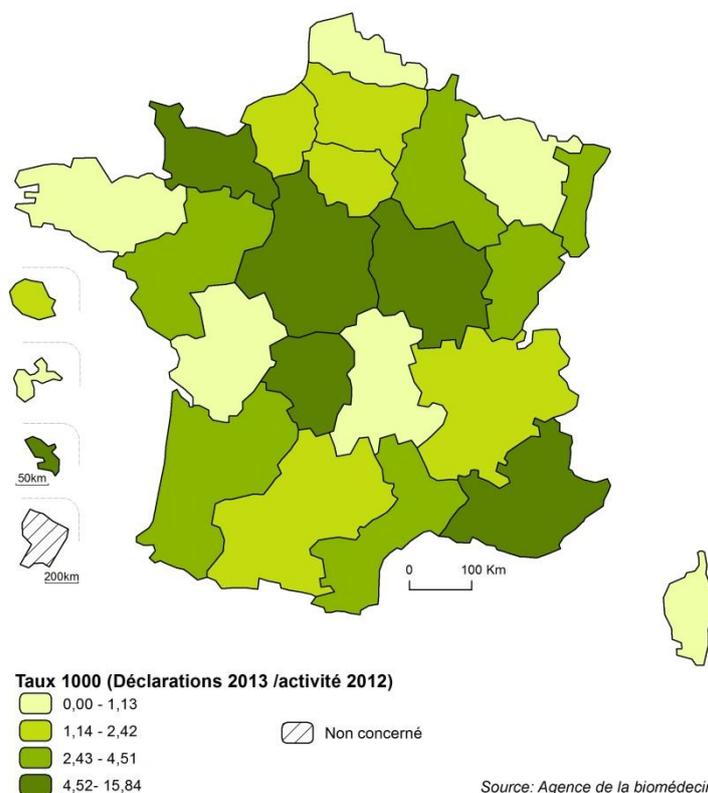
Les cartographies des taux de notification en fonction de l'activité sont présentées par région dans les figures TAMPV5-1 et TAMPV5-2.

Figure TAMPV5-1. Participation* des régions en 2012 au dispositif d'AMP vigilance rapporté à l'activité d'AMP 2012



* La participation en 2012 est calculée par le nombre de déclarations d'effets indésirables et d'incidents liés aux patients en 2012 rapporté à l'activité en 2012

Figure TAMPV5-2. Participation* des régions en 2013 au dispositif d'AMP vigilance rapporté à l'activité d'AMP 2012

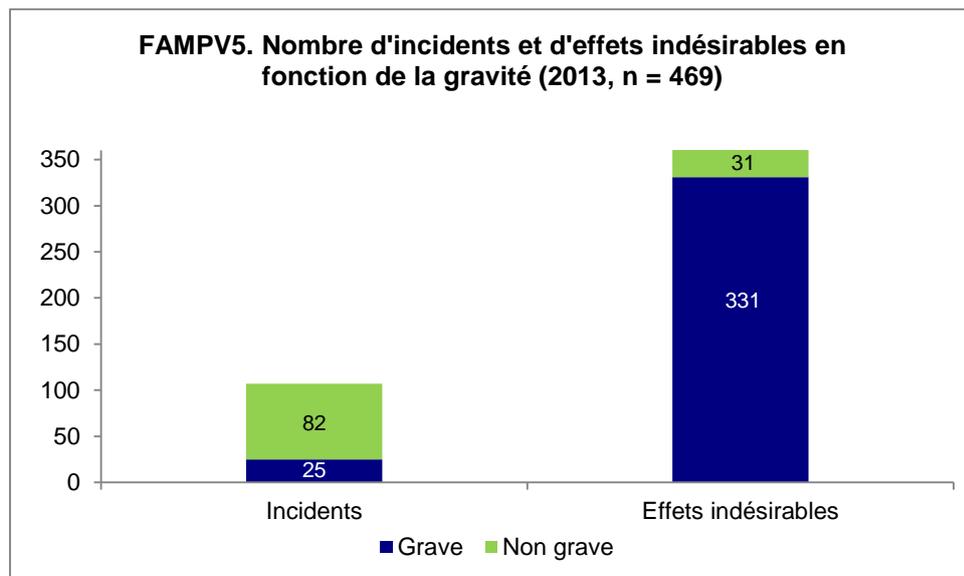


**La participation en 2013 est calculée par le nombre de déclarations d'effets indésirables et d'incidents liés aux patients en 2013 rapporté à l'activité en 2012*

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

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

La distribution des incidents et des effets indésirables en fonction de la gravité est présentée dans la figure FAMPV5.



En 2013, 356 événements, soit près de 76 % des incidents et des effets indésirables, ont été cotés comme graves (G3, G4, G5).

On remarque que les effets indésirables sont pour la plupart (91 %) cotés comme graves alors que les incidents sont le plus souvent cotés comme non graves (77 %).

L'évolution du nombre et du pourcentage par année d'incidents et d'effets indésirables en fonction de la gravité entre les années 2009 et 2013 est présentée dans le tableau TAMPV6.

TAMPV6. Évolution du nombre et du pourcentage d'incidents et d'effets indésirables en fonction de la gravité entre 2009 et 2013

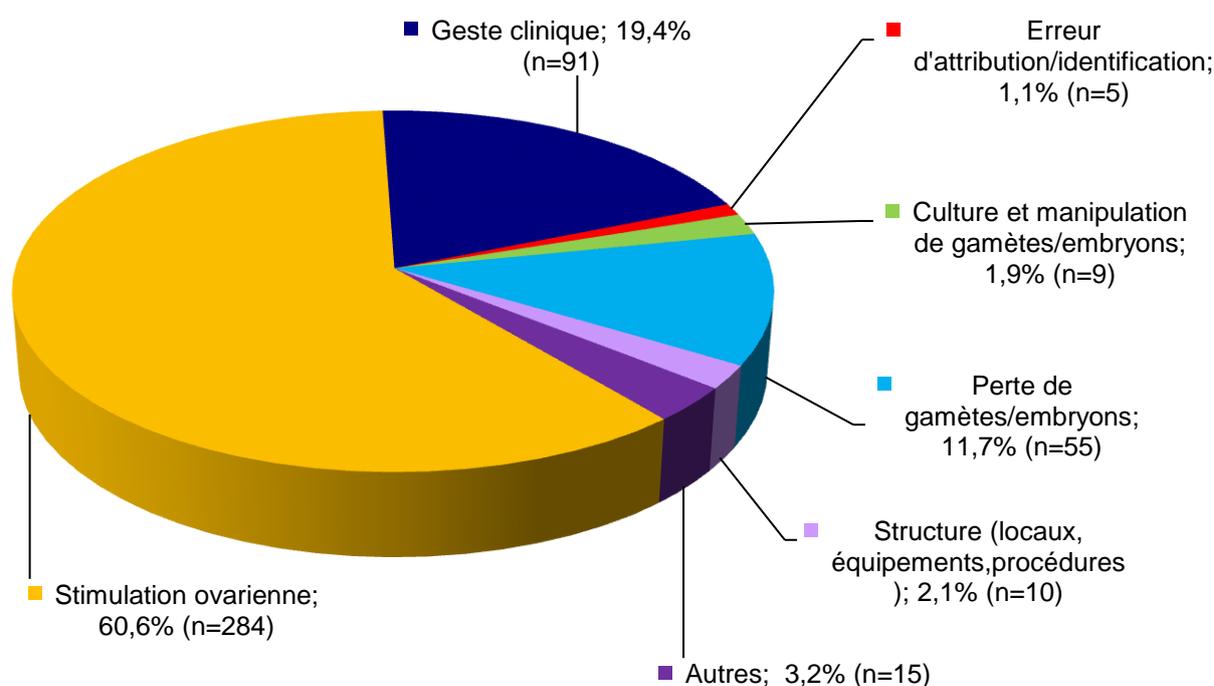
Type d'événement	Gravité	Année de déclaration					2009 à 2013
		2009	2010	2011	2012	2013	
Incidents	Non graves	43 (20,2%)	53 (15,2%)	47 (11,5%)	52 (10,9%)	82 (17,5%)	277 (14,4%)
	Graves	29 (13,6%)	37 (10,6%)	29 (7,1%)	36 (7,5%)	25 (5,3%)	156 (8,1%)
Effets indésirables	Non graves	4 (1,9%)	22 (6,3%)	20 (4,9%)	23 (4,8%)	31 (6,6%)	100 (5,2%)
	Graves	137 (64,3%)	237 (67,9%)	313 (76,5%)	366 (76,7%)	331 (70,6%)	1384 (72,2%)
Total		213 (100%)	349 (100%)	409 (100%)	477 (100%)	469 (100%)	1917 (100%)

On observe, entre 2009 et 2013, une diminution des déclarations d'incidents graves et une augmentation des déclarations d'effets indésirables non graves. Cette augmentation est probablement liée au nombre croissant de déclarations d'hyperstimulations ovariennes (HSO) sans hospitalisation (considérées comme non graves) et attendues dans ce type de prise en charge. Les effets indésirables graves (gravité G3 et au-delà) représentant la majorité des événements indésirables rapportés.

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

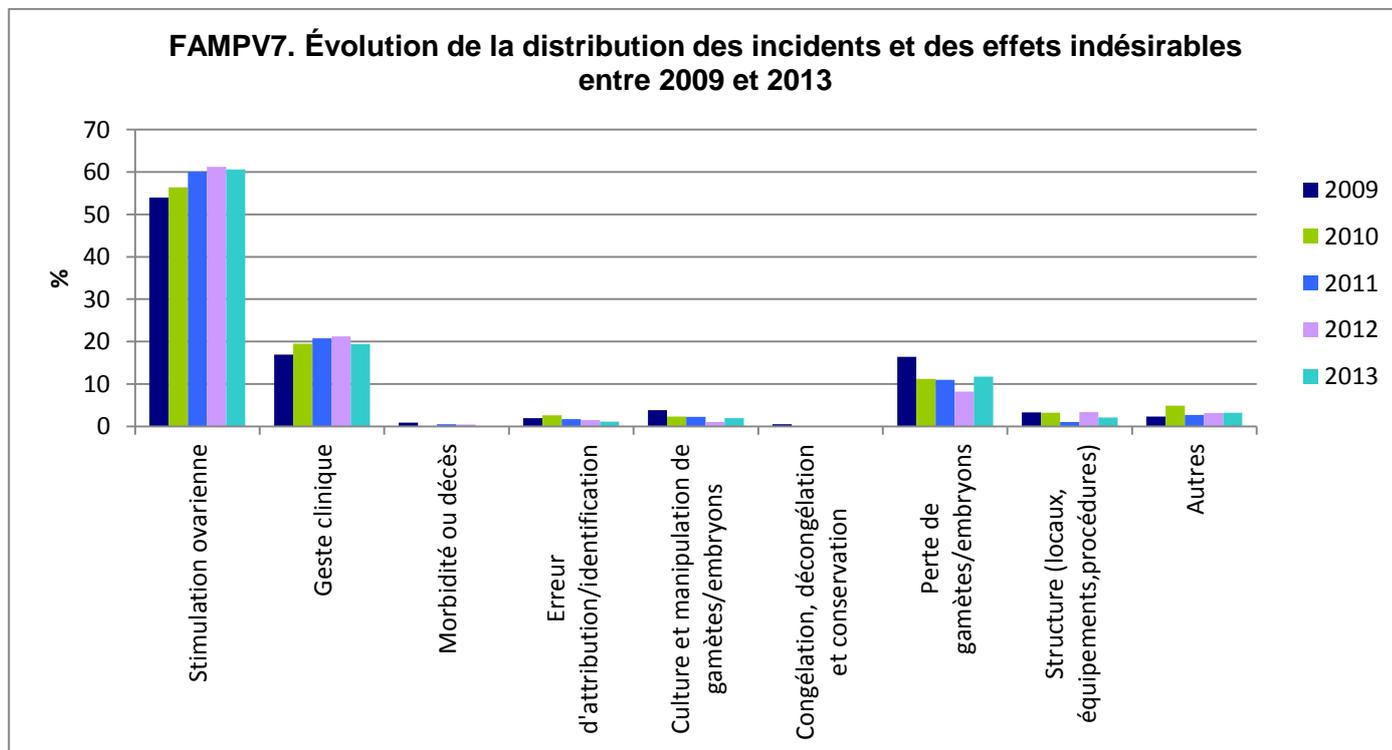
La distribution des incidents et des effets indésirables selon la typologie déclarés en 2013 est présentée à la figure FAMPV6.

FAMPV6. Distribution des événements indésirables déclarés en 2013 (n=469)



Pour l'année 2013, 284 événements indésirables (61 %) concernent la stimulation ovarienne, 91 (19 %) concernent un geste clinique lors de l'AMP (inséminations, ponctions, transferts), 55 (12 %) concernent la perte de gamètes/embryons, 10 (2 %) sont relatifs à la structure, 5 (1 %) concernent l'attribution des gamètes ou des embryons, 9 (2 %) concernent la culture des gamètes/embryons, et 15 (3 %) sont classés comme « autres ».

L'évolution de la distribution des incidents et des effets indésirables entre 2009 et 2013 est présenté à la figure FAMPV7.

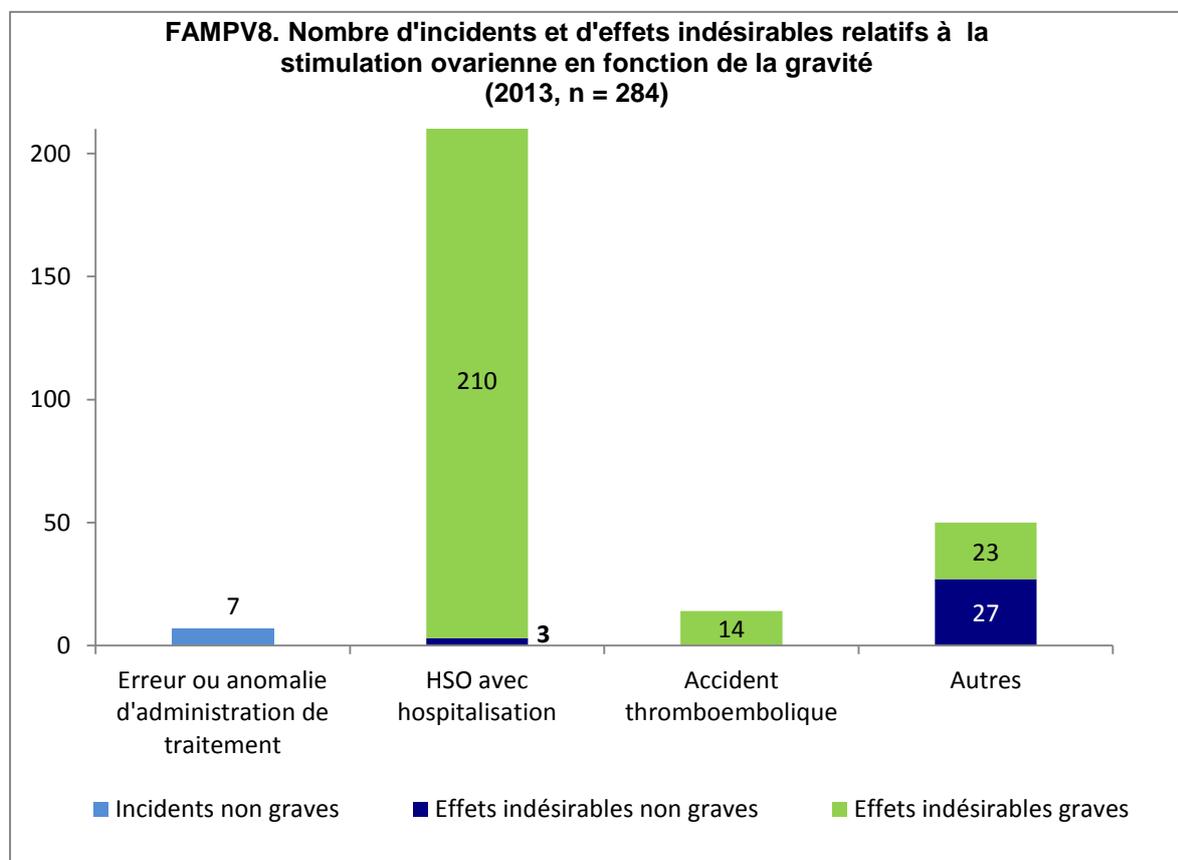


On observe ainsi une relative stabilité du nombre de déclarations par typologie entre 2009 et 2013.

Il faut noter, cependant, une légère augmentation du nombre de déclarations relatives à la stimulation ovarienne, augmentation probablement en lien avec une augmentation des déclarations d'HSD sans hospitalisation et une diminution du nombre de déclarations relatives à la perte de gamètes et/ou d'embryons.

Incidents et effets indésirables relatifs à la stimulation ovarienne

La distribution des incidents et des effets indésirables relatifs à la stimulation ovarienne, en fonction de la gravité est présentée à la figure FAMPV8.



Plus de 60 % des événements indésirables rapportés concernent des événements relatifs à la stimulation ovarienne (n = 284). Ces 284 événements indésirables comprennent essentiellement des effets indésirables graves (87 %).

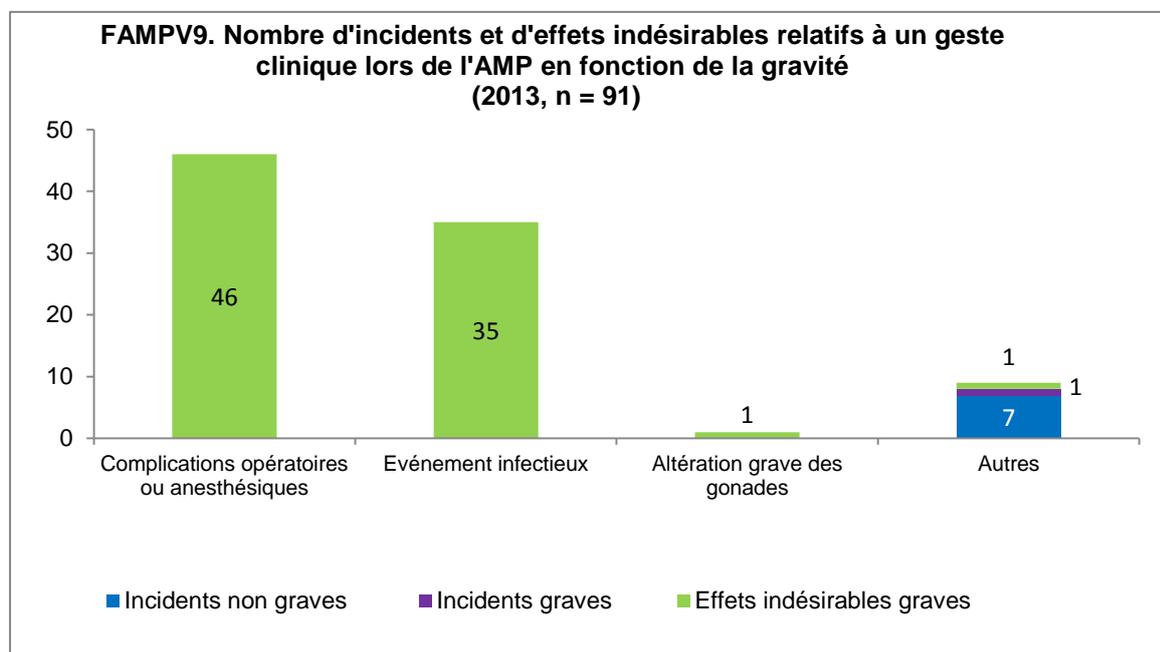
Il s'agit le plus souvent de syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères avec hospitalisation d'au moins 24 heures (203/284 soit 71 %).

Quatorze cas de thromboses ont été rapportés par 13 centres d'AMP chez des femmes âgées en moyenne de $36 \pm 4,5$ ans [28-42]. Ces 14 cas sont répartis en 5 embolies pulmonaires dont 1 embolie pulmonaire bilatérale, 2 phlébites des membres inférieurs, 2 thromboses veineuses jugulaires internes, 1 thrombose de la veine sous-clavière, 1 thrombophlébite cérébrale, 1 papillophlébite de l'œil droit, 1 accident vasculaire cérébral ischémique et 1 hémiparésie gauche. Dans 5 observations, il est mentionné un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère associé. Dans une observation, la thrombose est survenue à 10 semaines d'aménorrhée (SA) dans un contexte de grossesse gémellaire.

Parmi les 50 événements renseignés comme « Autres », on retrouve 30 % de torsions d'annexes (15/50) et 50% d'HSEO sans hospitalisation (25/50).

Incidents et effets indésirables relatifs à un geste clinique lors de l'AMP

La distribution des incidents et des effets indésirables relatifs à un geste clinique lors de l'AMP est présentée à la figure FAMPV9.



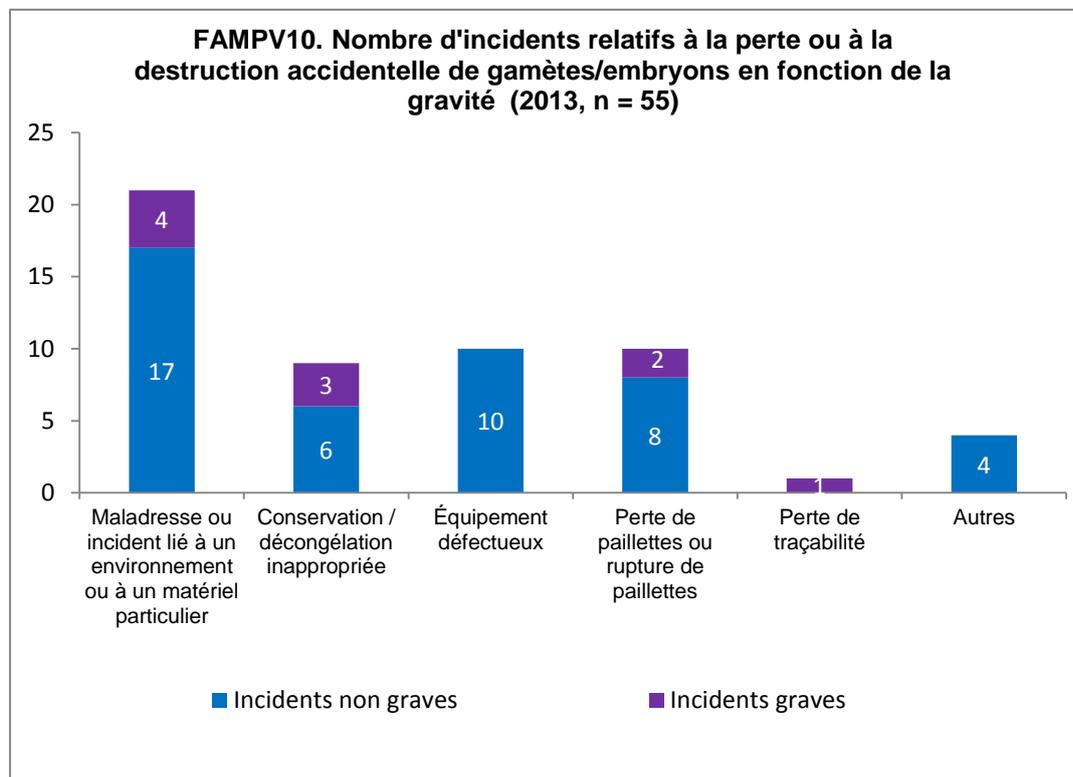
En 2013, 91 événements indésirables (19 %) sont en lien avec un geste clinique lors de l'AMP (insémination, ponction folliculaire, transfert embryonnaire, ...). Ces événements sont répartis en 83 effets indésirables graves et 8 incidents (7 incidents non graves et 1 incident grave).

Parmi les événements associés à un geste clinique lors de l'AMP, 51 % (46/91) concernent des complications opératoires ou anesthésiques tels que des hémopéritoines, des hématomes ovariens, des allergies médicamenteuses et 38 % (35/91) des infections.

Les événements renseignés comme « Autres » correspondaient par exemple, à un retard dans la prise en charge de la ponction entraînant l'annulation de la ponction, à une discordance entre le nombre d'ovocytes ponctionnés par rapport à celui attendu, ou à une erreur du nombre d'embryons à transférer.

Incidents relatifs à une perte ou destruction accidentelle partielle ou totale de gamètes ou d'embryons

La distribution des incidents relatifs à une perte ou à une destruction de gamètes/embryons est présentée à la figure FAMPV10.



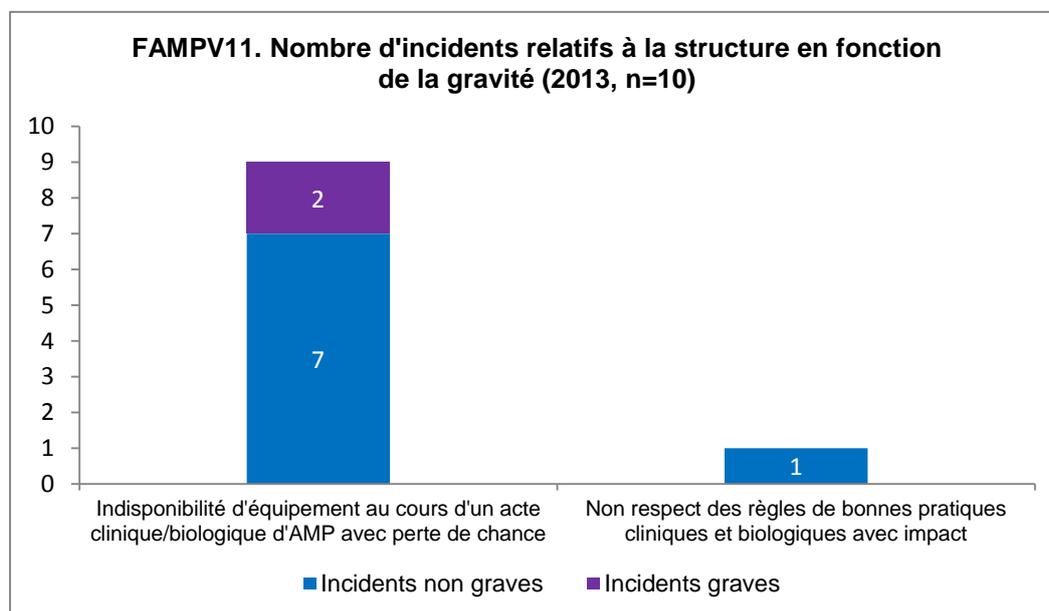
Cinquante-cinq incidents (12 %) rapportés en 2013 concernent des pertes ou destructions accidentelles partielles ou totales de gamètes ou d'embryons. Pour rappel, une perte totale des gamètes ou embryons sur la tentative est considéré comme un incident grave.

Il s'agit le plus souvent d'incidents non graves (82 %). Près d'une fois sur 2 ces incidents sont en rapport avec une maladie ou avec un équipement ou un matériel défectueux.

Les événements renseignés comme « Autres » correspondaient par exemple, à la destruction par erreur d'embryons ou à la perte partielle d'ovocytes lors de la décoronisation.

Incidents relatifs à la structure

La distribution des incidents relatifs à la structure en fonction de la gravité est présentée à la figure FAMPV11.

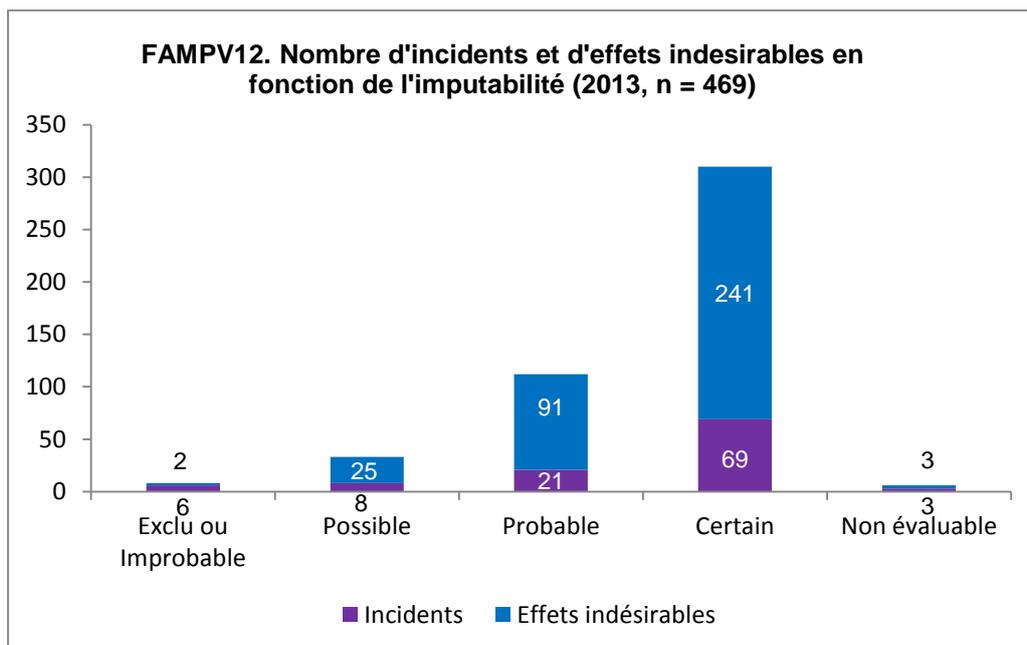


En 2013, 10 incidents relatifs à la structure ont été rapportés. Il s'agit uniquement d'incidents, le plus souvent non graves (80 %). La typologie la plus souvent rapportée concerne une indisponibilité d'équipement au cours d'un acte clinique/biologique d'AMP avec perte de chance.

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'incident ou de l'effet indésirable selon une échelle d'imputabilité proposée par l'Agence de la biomédecine (Cf. Annexe I). Il s'agit d'une estimation individuelle pour une déclaration donnée de la probabilité de la relation existante entre le processus d'AMP et la survenue d'un incident ou d'un effet indésirable. L'ensemble des étapes du processus d'AMP et leur environnement doivent être pris en compte. Il peut y avoir une différence entre le niveau d'imputabilité établi lors de la survenue de l'événement indésirable et celui retenu après investigation du cas. Il s'agit donc d'une estimation initiale qui 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 son niveau d'imputabilité pour s'assurer d'une utilisation cohérente de l'échelle ou attribue une imputabilité à cet événement si cela n'a pas déjà été fait par le déclarant.

La distribution des incidents et des effets indésirables en fonction de l'imputabilité est présentée à la figure FAMPV12.



L'imputabilité a été cotée le plus souvent comme certaine (66 %) à la fois pour les incidents (64 %) et les effets indésirables (67 %) en raison d'un lien fréquent entre l'activité et la survenue de l'événement.

L'évaluation de l'imputabilité étant très variable d'un centre à un autre, cette information est donc difficile à interpréter. La définition de l'imputabilité doit être clarifiée.

Conséquences si l'événement indésirable concerne les gamètes, embryons et / ou tissus germinaux

En 2013 :

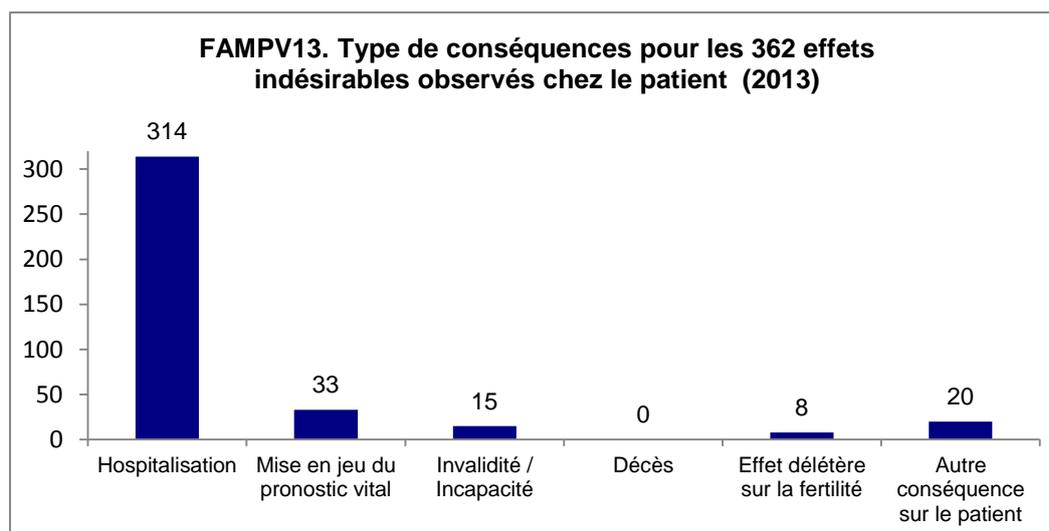
- parmi les 28 incidents déclarés concernant les gamètes, 17 ont entraîné une perte de gamètes ;
- parmi les 57 incidents déclarés concernant les embryons, 37 ont entraîné une perte d'embryons ;
- parmi les 3 incidents déclarés concernant les gamètes et les embryons, 3 ont entraîné une perte de gamètes et d'embryons ;
- aucun incident déclaré ne concerne les tissus germinaux.

Ces 57 incidents avec perte de gamètes et/ou d'embryons ont eu pour conséquences :

- une perte de chance de procréation totale sur la tentative pour 70 couples ou patients
- une perte de chance de procréation partielle sur la tentative pour 58 couples ou patients
- une perte de chance de procréation potentielle pour 86 couples ou patients

Conséquences si l'événement indésirable concerne le patient (hospitalisation, mise en jeu du pronostic vital, invalidité/incapacité, effet délétère sur la fertilité, décès)

Le type de conséquences pour les 362 effets indésirables observés chez le patient est présenté à la figure FAMPV13. Le total des conséquences (390) est supérieur au nombre d'effets indésirables (362) dans la mesure où plusieurs conséquences sont parfois renseignées pour un même effet indésirable.



Pour 98% de ces conséquences (381/390), il s'agissait d'effets indésirables graves et pour 2% (9/390), il s'agissait d'effets indésirables non graves ayant eu des conséquences de type annulation du transfert ou congélation des embryons.

Parmi les 362 déclarations d'effets indésirables, la plupart (314/362 soit 87 %) ont entraîné une hospitalisation.

Les durées d'hospitalisation en fonction de la typologie de certains effets indésirables tels que les syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères, les thromboses, les complications opératoires ou anesthésiques, et les événements infectieux sont présentées dans le tableau TAMPV7.

TAMPV7. Durée d'hospitalisation (jours) par type d'effet indésirable - 2013

Typologie des effets indésirables		N*	Durée d'hospitalisation (jours)				
			Moyenne	Écart-type	Médiane	Min	Max
Événements relatifs à une stimulation ovarienne	HSO avec hospitalisation	203	6,3	4,2	5	1	28
	Accident thromboembolique	10	8,6	8	7	1	30
	Autres	20	4,4	7,4	2,5	1	35
Événements relatifs à un geste clinique	Complications opératoires ou anesthésiques	35	3,6	2,1	3	1	10
	Evènement infectieux	30	7,3	3,8	6,5	2	17
	Altération grave des gonades	1	13	NC	13	13	13
	Autres	1	2	NC	2	2	2
Total		300	6	4,6	5	1	35

* : nombre d'effets indésirables pour lesquels la durée d'hospitalisation a été renseignée
 NC : non calculable

Parmi les 314 déclarations d'effets indésirables ayant entraîné une hospitalisation, la durée d'hospitalisation a été renseignée pour 300 effets. Pour ces effets, la durée moyenne d'hospitalisation a été de 6 jours et une médiane de 5 jours. Parmi les 203 HSO avec hospitalisation, 8 HSO ont entraîné une hospitalisation d'une journée et 195 une hospitalisation de plus d'une journée.

A noter, la durée d'hospitalisation la plus longue a été de 35 jours chez une patiente de 34 ans hospitalisée pour aphasie et paresthésies de l'hémicorps droit en cours de traitement de stimulation en vue d'une FIV. Un diagnostic d'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM) a été posé.

De façon cumulée, ces effets indésirables rapportés et pour lesquels on dispose de l'information, ont généré un nombre total de 1 811 journées d'hospitalisation.

Évolution clinique des patientes

L'évolution clinique finale des effets indésirables en fonction de l'année de déclaration est présentée dans le tableau TAMPV8.

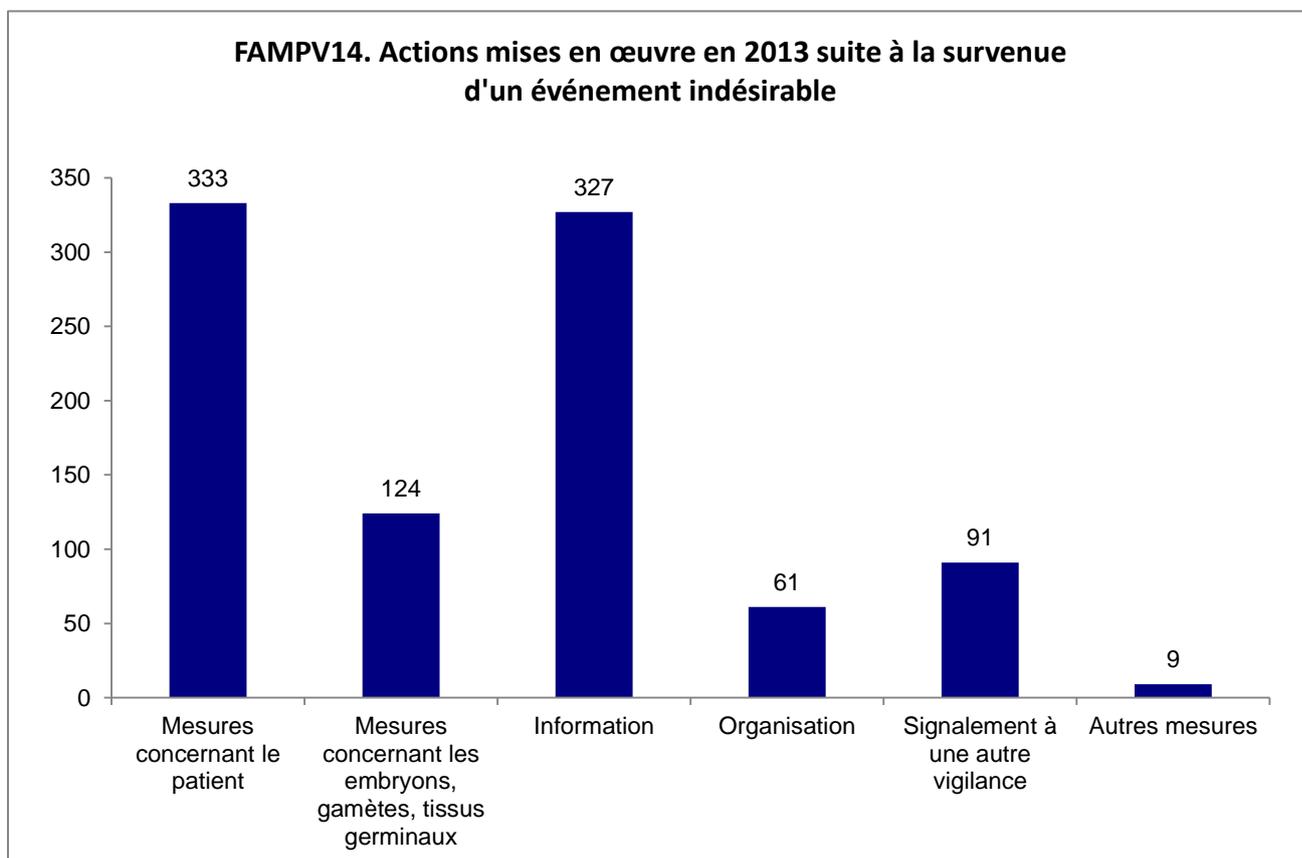
TAMPV8. Évolution clinique finale des effets indésirables en fonction de l'année de déclaration

Évolution clinique	2009		2010		2011		2012		2013	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Résolution sans séquelles patient(s)	96	96,0%	189	92,7%	227	97,1%	280	95,3%	274	96,1%
Résolution avec séquelles mineures	4	4,0%	8	3,9%	5	2,1%	11	3,7%	7	2,5%
Résolution avec séquelles graves ou irréversibles	0	0,0%	7	3,4%	1	0,4%	2	0,7%	4	1,4%
Décès	0	0,0%	0	0,0%	1	0,4%	1	0,3%	0	0,0%
Total des évolutions cliniques connues	100	100,0%	204	100,0%	234	100,0%	294	100,0%	285	100,0%
Non renseignée/ inconnue	41		55		99		95		77	
Total	141		259		333		389		362	

En 2013, pour les 362 signalements d'effets indésirables, l'information concernant l'évolution clinique a été renseignée dans plus des 3/4 des déclarations (285 / 362 soit 79 %). 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 96 % des déclarations. Par ailleurs, 7 patientes ont eu une résolution avec des séquelles mineures et 4 patientes ont eu une résolution avec des séquelles graves ou irréversibles (ex : ovariectomie, accident vasculaire cérébral). La répartition en termes d'évolution clinique est relativement similaire entre 2009 et 2013.

Actions mises en œuvre en 2013 suite à la survenue d'un événement indésirable (Partie A de la fiche de déclaration)

La distribution du nombre de déclarations par type d'actions mises en œuvre est présentée dans la figure FAMPV14 et de façon plus détaillée dans le tableau TAMPV9.



Dans 85 % des déclarations (398/469), au moins une décision de prise en charge thérapeutique ou préventive a été prise. Il s'agit dans 84% (333/398) de mesures concernant les patients et dans 82 % (327/ 398) de mesures concernant l'information.

Mesures concernant le patient

Parmi les 333 déclarations ayant comporté des mesures concernant le patient, le plus souvent il s'agit de la prise en charge comprenant un traitement spécifique et/ou des examens complémentaires et/ou une surveillance et/ou une prise en charge psychologique (n=292).

Mesures concernant les embryons, gamètes, tissus germinaux

Parmi les 124 déclarations ayant comporté des mesures concernant les embryons, gamètes et tissus germinaux, le plus souvent l'action prise concernait la congélation des embryons, gamètes ou tissus germinaux (n=84).

Mesures concernant l'information

Pour 327 déclarations, il y a eu une information spécifique par rapport à l'événement indésirable. L'information a été communiquée le plus souvent au patient (n = 298) ou au personnel (n = 180), plus rarement à la direction de l'établissement (n = 49) ou à l'ARS (n = 3).

Mesures concernant l'organisation

Parmi les 61 déclarations ayant comporté des mesures concernant l'organisation, la survenue de l'événement a entraîné le plus souvent la mise en place ou la modification de procédures (n=44).

Mesures concernant le signalement à une autre vigilance

Parmi les 469 déclarations, le centre d'AMP a signalé à une autre vigilance dans 91 cas dont 61 fois à la pharmacovigilance, 12 fois à la matériovigilance, 5 fois à la biovigilance et 22 à un autre système de vigilance ou de surveillance sanitaire (coordination / pôle des vigilances de l'hôpital, gynerisk, identito-vigilance, service qualité de l'établissement, comite morbimortalité).

Ces transmissions à d'autres vigilances représentent 19% des déclarations, ce qui reflète la dimension transversale importante de l'AMP vigilance et nécessite donc une coordination avec les autres systèmes de vigilance que ce soit au niveau de l'établissement ou au niveau national.

De plus, l'Agence de la biomédecine a transmis 5 déclarations à une autre vigilance dont 4 en matériovigilance et 1 en pharmacovigilance.

TAMPV9. Détail des actions prises en 2013

Type d'actions*	Année 2013
Mesures concernant le patient	
OUI	333
Annulation de la tentative	59
<i>Annulation de la stimulation</i>	3
<i>Annulation du déclenchement</i>	6
<i>Annulation de la ponction</i>	4
<i>Annulation du transfert</i>	48
Prise en charge	292
<i>Traitement spécifique</i>	245
<i>Examens complémentaires</i>	193
<i>Surveillance</i>	246
<i>Prise en charge psychologique</i>	59
Autres	35
Mesures concernant les embryons, gamètes et tissus germinaux	
OUI	124
<i>Destruction</i>	10
<i>Congélation</i>	84
<i>Autres</i>	33
Mesures concernant l'information	
OUI	327
<i>Patient</i>	298
<i>Personnel</i>	180
<i>Centre de conservation</i>	32
<i>Direction d'établissement</i>	49
<i>ARS</i>	3
<i>Autres</i>	11
Mesures concernant l'organisation	
OUI	61
<i>Mise en place ou modification de procédure</i>	44
<i>Réparation ou remplacement du matériel défectueux</i>	13
<i>Autres</i>	8
Signalement à une autre vigilance	
OUI	91
<i>Pharmacovigilance</i>	61
<i>Hémovigilance</i>	0
<i>Biovigilance</i>	5
<i>Matériorvigilance</i>	12
<i>Autres</i>	22
Autres mesures préventives et/ou correctives	
OUI	9

* Plusieurs actions peuvent être prises pour une même déclaration

Évitabilité et Maitrise des événements indésirables

Pour 23% des déclarations (110/469), le centre d'AMP a estimé que l'événement indésirable était évitable. Il faut noter que pour la moitié des déclarations (51 %), cet item n'a pas été renseigné ou a été renseigné « Ne sait pas ».

Parmi les déclarations pour lesquelles l'item « événement maîtrisé » (Partie B de la fiche de déclaration) a été renseigné, on observe, entre 2009 et 2013, une augmentation du taux d'événements maîtrisés passant de 89,6 % en 2009 à 97,1 % en 2013.

III-3 Faits marquants

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

Les événements marquants en 2013 pour lesquels des actions correctives ou préventives ont été mises en place après expertise sont les suivants :

Déclaration n°2013-0452 : baisse anormale des taux de fécondation observée en fin d'année 2013 dans un centre d'AMP

Une analyse détaillée des risques a été réalisée par l'établissement prenant en compte l'ensemble des paramètres notamment au niveau du bloc opératoire, du traitement des gamètes, zygotes et embryons, du matériel, du personnel, de l'environnement, des méthodes, etc.. Un audit externe a été réalisé. Des tests de blastulation sur 75 embryons murins réalisés dans différentes conditions n'ont pas mis en évidence d'anomalies particulières.

Des actions préventives et correctives ont été mises en place en termes de ventilation, de pressurisation du laboratoire et des dispositifs de type Tours Coda ont été installés.

Parallèlement, en lien avec l'ARS et l'établissement, il a été décidé de délivrer à chaque couple s'engageant dans une nouvelle procédure de FIV, une information concernant la baisse des résultats inexplicables du centre. En particulier, il est proposé aux couples qui le souhaitent de s'adresser à un autre centre d'AMP. En pratique, l'ensemble de l'équipe médicale et soignante a organisé le transfert des patientes et des dossiers dans les autres centres voisins.

Un appui psychologique a été mis en place auprès du personnel du centre d'AMP. Il a été décidé de mettre en place des analyses de l'air de façon régulière.

Une partie du laboratoire d'AMP a déménagé momentanément dans d'autres locaux dotés d'une centrale d'air distincte de celle du laboratoire de FIV.

La toxicité d'un produit de nettoyage des sols ou d'un décapant pour friteuse a été évoquée, sans preuve formelle à ce jour.

En conclusion, les experts du groupe de travail AMP vigilance ont considéré que l'hypothèse la plus vraisemblable est une toxicité de l'environnement liée à des produits mais on ne dispose pas à ce jour d'éléments de preuve permettant de l'affirmer ni d'incriminer un produit précis.

Il serait intéressant de mettre en place des études d'impact en termes de toxicité potentielle de ces produits sur la procédure d'AMP. Toutefois, s'agissant des questions de toxicité environnementale en AMP, les membres du groupe de travail ont souligné qu'il n'existe pas de norme pour l'AMP.

Néanmoins, il a été souligné les difficultés à prévenir ces incidents et à conduire une analyse de risque dans la mesure où des modifications de procédures (nettoyage, ventilation, etc.) sont susceptibles d'avoir un impact sur l'environnement. Ces modifications doivent être connues et validées par la personne responsable du centre d'AMP, les établissements de santé n'étant pas toujours suffisamment sensibilisés aux contraintes de la culture embryonnaire des centres d'AMP.

Déclaration 2013-0448 : demande frauduleuse (imitation de signature) de destruction de paillettes de sperme par l'ex conjointe dans le cadre d'une autoconservation avec perte de chance.

Cet incident a entraîné une modification des procédures par le centre d'AMP. Le centre exige désormais un passage obligatoire du patient avec vérification de l'identité pour un recueil de consentement de destruction des paillettes. Le centre ne procède plus à la destruction en cas d'envoi d'un courrier seul.

Les membres du groupe de travail sont favorables à la nécessité d'établir des procédures de sécurisation qui pourrait faire l'objet d'une diffusion nationale.

Déclaration 2013-0336 : transfert d'embryons congelés en l'absence du conjoint alors que le formulaire de consentement était, à priori, signé par les 2 membres du couple (probable imitation de signature)

Le jour du transfert, Mr était absent et Mme a présenté un document manuscrit et signé de Mr donnant son consentement au transfert avec copie de pièce d'identité (permis de conduire). Monsieur a déclaré contester ce document a posteriori. La patiente est enceinte de jumeaux mais la grossesse s'est arrêtée par la suite. Le centre a apporté des modifications de leurs procédures :

- en ce qui concerne les embryons congelés et en cas de présence impossible du conjoint le jour du transfert, il doit être vu par les biologistes au plus tard avant le réchauffement la veille du transfert,
- en ce qui concerne les embryons frais et en cas d'absence prévue, le biologiste le reçoit et lui demande de rappeler le laboratoire le jour du transfert.

Déclaration 2013-0084 : Décongélation inappropriée d'une cuve de paillettes à risque viral hépatite C impliquant 27 patients pris en charge en autoconservation

A l'occasion du déplacement des godets des canisters de l'ancien fût spécifique hépatite C vers le nouveau fût, un godet tombé dans le fond du fût à vider a été oublié. Le fût a ensuite été mis à réchauffer sans avoir été retourné. Le centre d'AMP a mis en place des mesures préventives de type : modification de la fiche d'habilitation d'une nouvelle technicienne afin qu'y figure « a assisté à

un déplacement massif de pailles d'un container à un autre », sensibilisation du personnel sur l'importance de faire les transferts d'un fût à un autre toujours à deux. La mise en place d'un logiciel informatique devrait permettre d'éditer des plans de cuve et de faciliter la rédaction de document de transfert de fût.

Déclaration 2013-0293 : *incident relatif à une rupture de paillette contenant 2 embryons, constatée à l'arrivée dans le laboratoire prévu pour un transfert d'embryon congelé (TEC).*

Il s'agit des 2 derniers embryons du couple dans le cadre d'une FIV avec don de sperme. Le biologiste a constaté que le jonc était désolidarisé de la paillette et probablement cassé avec un point d'insertion plus court. Le nom du couple est visible au niveau du jonc mais non renseigné sur la paillette. Le transport a été réalisé au moyen d'un container appartenant au centre receveur, sans procédure prévue de décontamination. Le centre d'AMP pose la question de la conduite à tenir par rapport à cette tentative prévue à posteriori. Les conclusions du groupe d'experts sont les suivantes (sous réserve de vérifier quelques points spécifiques) :

- la probabilité pour que les embryons de cette paillette ne correspondent pas au couple dont le nom est inscrit sur le jonc est négligeable car le container ne contenait qu'une seule paillette, le jonc d'identification a été retrouvé dans le voyageur, le laboratoire de départ confirme avoir mis dans le container une seule paillette avec le bon jonc attaché et cette paillette n'existe plus dans les containers du centre de départ.
- l'absence de toxicité claire de l'azote sur les embryons. Lors de la vitrification en système ouvert, l'azote est au contact direct de l'embryon. D'autre part, dans ce signalement, aucun élément ne suggère un contact direct des embryons avec l'azote. Il y a classiquement près du jonc une partie de milieu de congélation, ici en contact avec l'azote, ne contenant pas les embryons.
- un risque de contamination infectieuse infime. L'impact dépend de la façon dont s'est déroulé le montage des embryons lors de la congélation. Logiquement, font suite à la goutte contenant les embryons, une bulle d'air puis une goutte de milieu puis air et enfin jonc. Cette séquence minimise le risque de contact en cas de cassure distale. La zone de contact est très faible (section de la paillette uniquement *a priori*) et avec un milieu ne contenant théoriquement pas les embryons. Ce risque semble donc vraiment très faible.

Déclaration 2013-0305 : *Evaporation totale d'une cuve de conservation en 1 semaine (embryons conservés de 1989 à 2003)*

Destruction de la totalité des embryons concernés (143 couples concernés et 419 embryons) : 100 destinés à la recherche, 38 destinés à l'accueil d'embryons, 214 « Non réponse / perdu de vue embryons > 5 ans », 51 pour une poursuite de la conservation (dont 2 pour des patiente < 43 ans) et 16 pour arrêt de conservation. L'expertise du fabricant n'a pas retrouvé de défaut de la cuve. Des tests d'évaporation de l'azote ont été réalisés sur la bonbonne sur une durée de 7 jours et n'ont pas révélé de perte excessive d'azote. L'hypothèse soulevée par le fabricant serait plutôt un défaut de remplissage et de surveillance de la cuve par l'équipe.

IV. Bilan des actions

IV-1 Appui par le groupe de travail AMP vigilance

Pour l'année 2013 le groupe de travail a été réuni 3 fois à l'Agence de la biomédecine. De plus, ses membres ont été sollicités à plusieurs reprises par le pôle sécurité-qualité de l'Agence de la biomédecine par messagerie 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 2013 sont présentés à l'Annexe II.

IV-2 Application AMP Vigie

Évolutions de l'application AMP Vigie

L'application AMP Vigie dédiée à la déclaration et à la gestion des événements indésirables en AMP vigilance a évolué en 2013 :

- L'ajout d'un onglet « pièce jointe (PJ) » a été finalisé et mis en production en octobre 2013. Cet onglet a été retiré de la Partie A. Le centre d'AMP a donc la possibilité d'ajouter des documents complémentaires. L'Agence de la biomédecine peut aussi compléter avec des PJ et les rendre visibles aux CLA et aux experts.
- Par ailleurs, une évolution sur le tableau de bord a été initiée depuis novembre 2013.

Les autres évolutions en cours de l'application concernent l'intégration de la nouvelle typologie, l'évolution de l'ergonomie de la fiche de déclaration, la clôture des déclarations, l'historique des modifications, et l'annuaire des CLA.

Recours à l'application AMP Vigie

Depuis la mise en service de l'application AMP Vigie en 2010, on observe un recours croissant des centres d'AMP à cet outil pour la saisie. En effet, en 2013, 92 % des déclarations ont été saisies directement en ligne par le CLA du centre d'AMP. Par comparaison, ce taux était de 85 % en 2012, 74 % en 2011 et de 52 % en 2010.

IV-3 Poursuite des projets en cours

Outils d'évaluation des pratiques professionnelles pour les syndromes d'hyperstimulation ovarienne (HSO)

Au regard du nombre important de déclarations relatives à la stimulation ovarienne et plus particulièrement aux syndromes d'hyperstimulation ovarienne, des outils d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) sur cette problématique ont été élaborés par l'Agence de la biomédecine avec l'appui d'un groupe de travail et sont diffusés aux centres qui en font la demande auprès de l'Agence de la biomédecine. Ces outils seront accessibles pour les professionnels via un site internet en cours de finalisation.

Recommandations de bonnes pratiques concernant les thromboses artérielles et veineuses dans le cadre de l'AMP : prévention et prise en charge.

L'élaboration de ces recommandations selon la méthode du consensus formalisé d'experts décrite par la Haute autorité de santé (HAS) a été finalisée avec la production d'un argumentaire scientifique et de recommandations. Les recommandations ont été publiées en juin 2013. Le label HAS a été obtenu. Les documents sont téléchargeables sur le site internet de l'Agence de la biomédecine et un lien existe sur le site de la HAS. Les recommandations ont été traduites en anglais. Des communications ont eu lieu au congrès de la FFER (25-27 septembre 2013, Rouen) et de l'ASRM (12-17 octobre 2013, Boston).

A l'initiative des professionnels, une séance DPC a été organisée concernant les pathologies thrombotiques en lien avec l'AMP lors du congrès des XVI^{èmes} Journées Nationales de la Société de Médecine de la Reproduction (SMR) le 22 et 23 mai 2014.

Les recommandations vont être soumises pour publication dans des revues françaises et internationales.

Sécurité virale en AMP

Suite aux différents signalements enregistrés concernant la sécurité virale au cours de la prise en charge en AMP, un travail a été mené par l'Agence de la biomédecine avec l'appui d'un groupe d'experts. Un questionnaire d'enquête visant à faire un état des lieux des pratiques a été adressé par l'Agence à tous les centres d'AMP en juillet 2013.

En se basant sur les différentes expériences des centres d'AMP (déclarés ou non en AMP vigilance), un algorithme a été élaboré sur la conduite à tenir en cas de risque de contamination au sein d'une cuve comprenant 6 catégories :

- Mesures immédiates
- Détermination du caractère contaminant de la paillete incriminée
- Évaluation de l'incident

- Information des patients et des couples
- Devenir des échantillons en cas de risque non négligeable
- Gestion des risques *a posteriori*.

Les résultats de l'enquête et l'algorithme sont disponibles sur le site internet de l'Agence de la biomédecine (www.agence-biomedecine.fr)

De plus, au terme de 4 réunions de travail, un document de synthèse décrivant les problématiques identifiées et des propositions d'actions d'amélioration a été produit.

Évolution de la typologie des événements indésirables

Un travail de révision de la typologie des événements indésirables en AMP a été mené.

En pratique, la typologie actuelle serait remplacée par 2 typologies : une pour les incidents et une pour les effets indésirables.

La typologie des incidents regroupera les différents types d'incidents dans des catégories dites « processus » ou des catégories dites « génériques ».

La typologie des effets indésirables regroupera les effets indésirables par appareil (CIM10) ou par catégorie dite « générique ».

Il est prévu de faire une reprise informatique des typologies des fiches déjà saisies dans l'application AMP Vigie.

IV-4 Diffusion d'information et d'alertes auprès des centres d'AMP

Retour d'expérience vis-à-vis d'un effet indésirable grave (EIG) à type d'accident d'anesthésie au cours d'une ponction ovocytaire

Suite à un arrêt cardiaque chez une patiente prise en charge pour une AMP après l'injection d'un anesthésique local pour la ponction ovocytaire l'Agence a saisi la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) afin de faire le point sur les pratiques d'anesthésie dans la situation des ponctions ovocytaires en vue d'AMP. En particulier, l'expertise a porté sur le choix de la technique d'anesthésie (locale, locorégionale, générale), le type de médicament anesthésique, les conditions d'environnement technique et hospitalier, et les compétences impliquées. La SFAR avec l'appui du CARO (Club d'anesthésie réanimation en obstétrique) a émis un avis que l'Agence de la biomédecine a diffusé à tous les centres d'AMP début février 2013.

Evaluation des signalements de thromboses veineuses rapportées en AMP vigilance afin de documenter une éventuelle prise d'oestrogostatifs de 3e ou de 4e génération (janvier 2013)

28 centres d'AMP ont été contactés pour 32 signalements de thromboses veineuses afin de documenter une éventuelle prise d'oestrogostatifs de 3e ou de 4e génération. Parmi ces 32 signalements, l'information a été renseignée par les centres d'AMP pour 22 signalements.

Sur ces 22 signalements, dans 3 cas une exposition à un estrogostatif de 3^e génération a été mentionnée, sans préjuger de l'analyse de l'imputabilité et des autres facteurs de risque de thrombose éventuels.

Diffusion régulière d'informations d'AMP vigilance par une newsletter. Depuis janvier 2012, l'Agence de la biomédecine fait une rétro-information périodique à tous les centres d'AMP au moyen d'une newsletter spécifique à l'AMP vigilance avec une périodicité de 3 numéros annuels. Cette newsletter est par ailleurs téléchargeable sur le site internet de l'Agence de la biomédecine : www.agence-biomedecine.fr.

Elle s'inscrit dans le cadre du retour d'expérience (RETEX) vers les professionnels.

IV-5 Participation aux systèmes de vigilance sanitaire

Conformément au décret du 19 juin 2008, le dispositif d'AMP vigilance doit s'articuler avec les autres systèmes de vigilance sanitaire, notamment la pharmacovigilance pour les médicaments, la biovigilance pour les produits thérapeutiques annexes (PTA) et la matériovigilance pour les incidents de dispositifs médicaux et de matériels qui relèvent de la compétence de l'ANSM. Une procédure de partage et d'échanges des données avec l'unité de matériovigilance de l'ANSM est en place depuis 2010 pour gérer les déclarations qui impliquent un dispositif médical.

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

La réflexion concernant la procédure d'échanges des données pour les syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères mise en place entre l'Agence de la biomédecine et l'ANSM a été poursuivie.

Un des objectifs stratégiques du contrat d'objectifs et de performance (COP) 2012-2015 signé avec la Direction générale de la santé concerne le renforcement de l'intégration de l'Agence de la biomédecine parmi les acteurs du système de santé. L'objectif de performance consiste à renforcer les relations de l'Agence avec les autres membres du système d'Agences. L'Agence de la

biomédecine a signé un accord-cadre avec la Haute autorité de santé et avec l'ANSM qui comprend des actions dans le champ de l'AMP vigilance.

Participation à la réflexion concernant la réforme des vigilances sanitaires

L'Agence de la biomédecine a participé aux différentes réunions pilotées par la Direction générale de la santé concernant la réforme des vigilances sanitaires.

Les objectifs de cette mission sont notamment les suivants :

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

Cette réflexion a donné lieu à un rapport intitulé « Réorganisation des vigilances sanitaires » qui a été remis par le Dr Jean-Yves GRALL, directeur général de la Santé (DGS), à la ministre en charge de la santé en septembre 2013.

IV-6 Plan PEGH

L'Agence de la biomédecine a élaboré en lien avec la direction générale de la santé un plan PEGH (Procréation, Embryologie, Génétique Humaines).

Ce plan comporte notamment 6 actions plus spécifiques en termes de vigilance, de gestion des risques et d'amélioration des pratiques.

Il s'agit des actions suivantes :

Action n°10 : Élaborer un plan d'actions pour sensibiliser et inciter les professionnels de santé à déclarer les événements indésirables relatifs aux actes d'AMP réalisés à l'étranger

Action n°21 : Mettre en place une formation spécifique à l'attention des correspondants locaux du dispositif d'AMP vigilance (CLA)

Action n°22 : Améliorer le système d'analyse des événements indésirables en AMP vigilance

Action n°23 : Améliorer l'outil de déclaration d'AMP vigilance pour faciliter son utilisation

Action n°24 : Développer les échanges avec les autres dispositifs de vigilance

Action n°25 : Élaborer un plan d'actions sur la gestion des risques en AMP.

IV-7 Lien avec les données du SNIIRAM

Les travaux en cours et les perspectives d'utilisation du Sniiram (Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie) pour l'AMP vigilance ont été poursuivis.

Il est prévu d'utiliser cette base de données dans le cadre des missions confiées à l'Agence de la biomédecine en termes de surveillance des effets indésirables. Le dispositif d'AMP vigilance mis en place n'est pas destiné à réaliser des études épidémiologiques. Cette base de données sera susceptible de renforcer les missions de surveillance/vigilance de l'Agence, de compléter et de valider les taux de déclaration pour déterminer la prévalence des effets indésirables.

Les objectifs de ces travaux sont de mettre en place un dispositif de surveillance épidémiologique pérenne en matière d'AMP à partir des données de consommation de médecine de ville et des données hospitalières médicalisées du PMSI (programme de médicalisation des systèmes d'information).

Il s'agit de :

- Recueillir des données en construisant une ou plusieurs cohortes passives avec un recueil en continu de données à l'échelle nationale ;
- Développer des indicateurs de surveillance sanitaire permettant de détecter des événements de santé, la survenue de maladies, des complications, des incidents relatifs aux gamètes, tissus germinaux et embryons utilisés à des fins d'AMP ou de préservation de la fertilité, ainsi que des effets indésirables observés chez les donneurs de gamètes ou chez les personnes qui ont recours à l'AMP ;
- Faciliter l'utilisation opérationnelle et décisionnelle et compléter ou valider notre système d'information concernant l'AMP vigilance.

Le Sniiram contient les remboursements de soins ambulatoires de tous les régimes de protection sociale couvrant 93 % de la population française avec des périmètres variables selon les régimes de protection ainsi que les données du PMSI et reflète donc la consommation de soins de la population française.

Les valeurs potentielles du Sniiram sont les suivantes :

- accès à de nouvelles données non existantes dans notre système d'information ;
- couverture nationale et exhaustive de la consommation de soins ;
- possibilité d'utilisation conjointe du PMSI et des données Sniiram donnant une meilleure fiabilité et pertinence des données ;
- codage des données partagées et standardisées ;
- disponibilité effective immédiate grâce à une alimentation mensuelle ;
- rapidité de la remontée d'informations du fait d'outils de restitution déjà existant ;
- efficacité sans coût supplémentaire pour la production de ces données ;
- existence d'un identifiant unique permanent permettant de réaliser des études de parcours de soins avec un lien à terme entre la mère et son enfant.

Après constitution des cohortes, les événements indésirables suivants sont à surveiller à court terme dans un délai de 2 ans tels que les décès, les syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévère, les thromboses artérielles ou veineuses, les infections, les hémopéritoines, les torsions d'ovaires, les allergies médicamenteuses et les maladies pendant la grossesse.

Cette approche épidémiologique comporte des avantages en permettant de mettre en évidence une association entre l'exposition à un facteur de risque et la survenue d'une maladie, d'alerter sur une éventuelle zone de risque et de formuler des hypothèses étiologiques, de valider et compléter la notion de prévalence ou d'incidence et de mesurer le taux de déclaration.

IV-8 Formation – Information

IV-8-1 Communication sur le dispositif d'AMP vigilance

- **Rédaction d'articles ou de documents en lien avec l'AMP vigilance**

- Fehily Deirdre, Izabela Uhrzynowska Tyszkiewicz, Creusvaux Hervé, Pariente-Khayat Ann, Kaminski A., Olender Ewa, Manjaji Elvira, Swann Imogen, Sornarajah Renuka, Costello P., Harkin Donna, Masterson Sinead, Alvarez Marina, Cantarero Gregorio Garrido, Smith Mike, Roels Leo, Teskrat Fewzi, O'Toole Chris, Funk Markus, Golubic-Cepulic Branka, Nikolac Vanja, Mareri Maura, Porta Eliana, Ghirardini Angelo, Di Ciaccio P, Costa Alessandro Nanni, Noel Luc. "Vigilance: lessons learned from the tissue and cell experience in the European Union. Part 1: reporting and communication". *Organs Tissues & Cells*. 2013, November, 16, 3: 165.
- Recommandation de bonnes pratiques. Thromboses artérielles et veineuses dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (AMP) : prévention et prise en charge, juillet 2013, label HAS.

- **Posters** Les abstracts sont présentés en Annexe IV.

- **18^{èmes} Journées de la FFER**, 25-27 septembre 2013, Rouen.
Un poster intitulé « Prévention et prise en charge des thromboses artérielles et veineuses au cours de l'assistance médicale à la procréation » a été présenté par Jacqueline Conard, Ann Pariente-Khayat, Françoise Merlet, Hervé Creusvaux.
- **Congrès annuel de l'American society of reproductive medicine (ASRM)**, 13-17 octobre 2013, Boston
Un poster intitulé « Prevention and management of arterial and venous thrombosis during assisted reproductive technologies » a été présenté par Jacqueline Conard, Ann Pariente-Khayat, Herve Creusvaux.
- **Congrès annuel du Groupe d'étude d'hémostase et de thrombose (GEHT)**, 20-22 novembre 2013, Lille

Un poster intitulé « Prévention des thromboses veineuses et artérielles au cours de l'assistance médicale à la procréation (AMP) » a été présenté par Jacqueline Conard, Joëlle Belaïsch-Allart, Christine Biron-Andréani, Jean-Philippe Galanaud, Catherine Lamy, Silvy Laporte, Lionel Larue, Dominique Mottier, Geneviève Plu-Bureau et Agence de la biomédecine : Ann Pariente-Khayat, Françoise Merlet, Hervé Creusvaux.

IV-8-2 Participation à des actions de formation

- Participation aux formations de l'EHESP (école des hautes études de santé publique). Une présentation intitulée « Actualités en AMP vigilance et amélioration des pratiques » a été faite le 10 décembre 2013 dans le cadre d'un module de formation destiné aux médecins et aux pharmaciens inspecteurs de santé publique des agences régionales de santé (ARS).
- Le dispositif d'AMP vigilance a fait l'objet d'un enseignement dans le cadre de formations universitaires (Master Pro 2 "Vigilance et sécurité sanitaire - Paris 5") en février 2013 (Gaëlle Lemardeley, Dr Ann Pariente-Khayat)

IV-8-3 Réunion des CLA

Le pôle sécurité-qualité a organisé le mercredi 25 septembre 2013 en marge du congrès annuel de la FFER à Rouen une réunion des CLA. Cette réunion vise à favoriser les échanges et les discussions entre les professionnels. Au total, 50 personnes ont assisté à cette réunion dont 26 CLA, 4 Personnes Responsables et 2 coordinateurs. Les retours des participants recueillis au moyen d'un questionnaire de satisfaction ont été positifs. Le programme de cette réunion est présenté en Annexe IV.

Il comprend 2 parties, une 1^{ère} consacrée au bilan de l'année, aux faits marquants et aux actualités de l'Agence de la biomédecine, une 2^{ème} partie dédiée aux interventions de la part des professionnels sur la base de leurs expériences. 2 thèmes ont été présentés par les professionnels :

- **Anesthésie en vue de la ponction ovocytaire.**

Sur la base du retour d'expérience présenté par un praticien du centre d'AMP, le Pr Dan Benhamou président de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) a fait un point pour la SFAR et le CARO (Club des anesthésistes réanimateurs en obstétrique) sur les recommandations pour l'anesthésie en AMP. Les différentes options d'anesthésie (voie, produits, doses, effets indésirables, précautions d'emploi, conditions de réalisation de la ponction, ...) ont été décrites en termes de bénéfices-risques. La présentation a donné lieu à de nombreuses questions de la part des participants.

- **Sécurité virale en AMP : organisation et prise en charge.**

En raison de déclarations d'AMP vigilance d'incidents survenus en rapport avec le risque viral en AMP, notamment des erreurs de rangement de paillettes ou de circuit de prise en charge, la découverte tardive d'une séropositivité après ponction, l'absence des résultats des sérologies le jour de la ponction, une réflexion a été menée sur ce thème avec l'appui d'un groupe de travail. Gaëlle Lemardeley a présenté les résultats de l'enquête sur les pratiques vis-à-vis de la sécurité virale en AMP menée auprès des centres d'AMP. Le Dr Aline Papaxanthos et Michelle Aggoune ont présenté les enjeux, la conduite à tenir et l'analyse de risques pour ces incidents dans un centre d'AMP.

Un compte-rendu de cette réunion est disponible dans la newsletter d'octobre 2013.

IV-9 Participation à l'activité européenne et internationale

- **Guide du Conseil de l'Europe**

L'Agence de la biomédecine est impliquée dans la rédaction de la nouvelle édition du guide du Conseil de l'Europe sur la qualité et la sécurité dans le champ de la transplantation des tissus et des cellules « Guide to safety and quality assurance for the transplantation of organs, tissues and cells ». Dans la prochaine édition prévue en 2015, un chapitre sera consacré à l'AMP vigilance.

V. Perspectives pour les années 2014 et 2015

Pour les années 2014 et 2015, les objectifs sont les suivants :

- **Organiser une formation à l'attention des CLA.**

Un besoin de formation, à l'attention des CLA en priorité, a émergé sur la base des constats suivants : sous déclaration des événements indésirables, délais de déclaration longs par rapport à la constatation de l'événement indésirable, questions par rapport aux types d'événements à déclarer, manque d'exhaustivité des déclarations. L'existence de différents freins sont susceptibles d'expliquer cette situation à différents niveaux : concernant l'application AMP Vigie, certaines fonctions de valorisation du logiciel sont méconnues, concernant les acteurs des centres d'AMP, il existe des difficultés conjoncturelles à dépasser pour amener les professionnels à déclarer les événements indésirables, concernant le dispositif lui-même, il y a un manque de perception du bénéfice lié à l'accumulation de déclarations (partage des informations, retours d'expériences, détection de nouveaux risques).

Il importe donc que les acteurs de l'AMP vigilance s'approprient ce système et en apprécient les bénéfices. La déclaration des événements doit être perçue comme un facteur de connaissance et d'amélioration des pratiques. Il est donc nécessaire de donner du sens individuel et collectif à un processus de déclaration centralisé, en montrant comment la déclaration à l'Agence de la biomédecine de tout événement, si possible via le logiciel dédié, peut devenir un facteur de qualité. Sur cette base, l'Agence de la biomédecine prépare une formation des CLA sous forme de modules de télé-enseignement qui sera disponible en fin d'année 2014. Un deuxième module de formation sera développé ultérieurement et concernera la gestion des risques avec pour objectif de positionner l'apprenant comme un acteur de la gestion des risques de son établissement.

Chaque module pourra être suivi individuellement dans le cadre du DPC (développement professionnel continu).

- **Poursuivre l'amélioration de l'application AMP Vigie :** simplification du tableau de bord, restructuration ergonomique des écrans de la fiche de déclaration (Partie A et Partie B), intégration de la nouvelle typologie dans AMP Vigie, traçabilité et historique des modifications, annuaire des CLA intégré dans l'application.

- **Dans le cadre du retour d'information, réfléchir à la mise en place d'une plateforme « Infoservice » comportant un volet AMP vigilance :** cet outil permettra à terme aux professionnels de santé de pouvoir consulter en temps réel les données d'AMP vigilance agrégées et de pouvoir effectuer des requêtes spécifiques.
- **Améliorer et consolider les outils d'évaluation des événements indésirables recueillis en AMP vigilance :** Révision de la typologie des événements indésirables, simplification de la fiche de déclaration, consolidation des échelles d'évaluation des signalements (gravité, imputabilité, criticité).
- **Organiser dans le cadre d'un retour d'expériences envers les professionnels de l'AMP une réunion des CLA** en marge du congrès de la FFER, prévu à Issy les Moulineaux en septembre 2014.

VI. Discussion

Au niveau national, l'activité de déclaration d'AMP vigilance a été marquée en 2013 par un plateau en termes de nombre de déclarations sur l'année. Cela traduit probablement une phase de maturation du dispositif de la part des acteurs. Toutefois, il est probable qu'il reste des marges de progrès en termes de déclaration de la part des différents acteurs, au niveau des centres d'AMP d'une part mais aussi auprès d'autres interlocuteurs tels que des professionnels de santé exerçant en dehors des centres d'AMP et susceptibles de constater des effets indésirables suite à des procédures d'AMP. Il s'agit en particulier des professionnels exerçant dans les services d'urgence, de cardiologie, pneumologie, neurologie, réanimation et les gynécologues de ville. Des actions de sensibilisation auprès de ces acteurs sont à envisager.

En termes de distribution des signalements, on n'observe pas de changement majeur par rapport aux années précédentes.

Au niveau du ministère en charge de la santé, une réflexion importante a été menée sur la réorganisation des vigilances sanitaires et la mise en place d'un portail commun de déclarations. L'Agence de la biomédecine a été très impliquée dans ces réflexions pour les vigilances qui la concernent et notamment l'AMP vigilance afin de valoriser son bilan, prendre en compte ses spécificités et souligner son apport en termes de santé publique.

Le recours à la déclaration en ligne par le logiciel dédié AMP Vigie a augmenté au fil du temps depuis la mise en place de l'outil de déclaration pour atteindre un taux important de 92 % en 2013.

Les délais de déclaration par rapport à la date de constatation de l'événement indésirable semblent avoir diminué en 2013.

Il est nécessaire de poursuivre les efforts en termes d'information et de formation vers les professionnels et en particulier vers ceux qui ne déclarent pas.

Au niveau européen et international, la France a continué à être particulièrement impliquée dans les projets de coopération.

L'ensemble des objectifs en termes d'amélioration de la déclaration, diminution des délais de déclaration, implication de nouveaux acteurs sera potentiellement couvert par la mise en place de la formation dédiée à l'AMP vigilance programmée par l'Agence de la biomédecine en 2014.

VII. Conclusion

En 2013, la sécurité des patients et les systèmes de vigilance sanitaire restent au cœur des préoccupations des services du Ministère de la santé.

L'année 2013 voit la fin du mandat de la 1^{ère} commission nationale d'AMP vigilance et de nouveaux enjeux pour la future commission en lien avec la réorganisation des vigilances sanitaires, la création d'un portail commun de déclarations, la définition de la stratégie nationale de santé pour élaborer une nouvelle loi de santé publique.

Toujours pour poursuivre le même objectif d'amélioration de la qualité des soins et de la sécurité des patients ayant recours à l'AMP.

GLOSSAIRE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ANNEXES

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

**Annexe II - Composition de la commission nationale d'AMP vigilance : liste
des membres - Composition du groupe de travail AMP vigilance : liste des
membres et planning des réunions**

**Annexe III - Compte-rendu de la réunion de la commission nationale d'AMP
vigilance du 12 juin 2013**

Annexe IV - Présentation à des congrès scientifiques

Annexe I

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

Cadre réservé à l'Agence de la biomédecine
N° de signalement :
_____-2013-_____
Date de déclaration : ____/____/____

Incident
Effet indésirable
Incident et Effet indésirable liés

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

2.2 ACTIVITE CONCERNEE

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

2.3 DESCRIPTION DETAILLEE

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

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

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

.....

Cadre réservé à l'Agence de la biomédecine

_	_	_
_	_	_
_	_	_

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

2.4 CONSEQUENCES

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

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

⇒ *Conséquences si événement chez le patient :*

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

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

Décrire :

2.5 GRAVITE (estimation initiale)²

NON GRAVE G1 G2

GRAVE G3 G4 G5

Cadre réservé à l'Agence de la biomédecine

|_|_|_|

2.6 IMPUTABILITE (estimation initiale)³

exclue / improbable possible probable certaine non évaluable

Cadre réservé à l'Agence de la biomédecine

|_|_|_|

¹ Cf. Annexe 1

² Cf. Annexe 2

³ Cf. Annexe 3

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

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

<p>Mesures concernant le patient :</p> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	<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 <input type="checkbox"/> Prise en charge : <input type="checkbox"/> Traitement spécifique <input type="checkbox"/> Examens complémentaires <input type="checkbox"/> Surveillance <input type="checkbox"/> Prise en charge psychologique <input type="checkbox"/> Autre(s) Décrire les mesures préventives et/ou correctives: </p>
<p>Mesures concernant les embryons, gamètes, tissus germinaux :</p> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	<p> <input type="checkbox"/> Destruction <input type="checkbox"/> Congélation <input type="checkbox"/> Autre(s) Décrire les mesures préventives et/ou correctives: </p>
<p>Information :</p> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	<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) Décrire les mesures préventives et/ou correctives: </p>
<p>Organisation :</p> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	<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 Décrire les mesures préventives et/ou correctives : </p>
<p>Signalement à une autre vigilance :</p> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	<p> <input type="checkbox"/> Matérovigilance <input type="checkbox"/> Pharmacovigilance <input type="checkbox"/> Biovigilance <input type="checkbox"/> Hémo-vigilance <input type="checkbox"/> Autre(s) Date de transmission : [] [] [] / [] [] [] / [] [] [] [] [] [] Décrire les mesures préventives et/ou correctives : </p>
<p>Autres :</p> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	<p> Décrire les mesures préventives et/ou correctives: </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

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

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

Numéro du centre :

Numéro de signalement :

Confirmation de l'événement indésirable : Oui Non

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

Changement dans la typologie du signalement : Oui Non

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

Changement dans la gravité de l'événement : Oui Non

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

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

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

Cadre réservé à l'Agence
de la biomédecine

Typologie

Gravité

Imputabilité

RESULTATS DE L'INVESTIGATION ET CONCLUSION FINALE :

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

CAUSE DE L'EVENEMENT :

.....
.....
.....
.....

Événement maîtrisé : Oui Non

Evolution clinique (le cas échéant) :

- Résolution sans séquelles patient(s)
 Résolution avec séquelles patient(s) : séquelles mineures, précisez
 séquelles graves ou irréversibles, précisez
 Décès

Évitabilité : Oui Non Ne sait pas

MESURES PREVENTIVES ET / OU CORRECTIVES (entreprises après le signalement) :

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

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

Besoin d'expertise extérieure : Oui Non

Préciser :

Signature du signalant

Signature du correspondant local d'AMP vigilance

Annexe 1 – Typologie des événements indésirables

		Intitulé de la classe
A/ Evénements relatifs aux membres du couple		
1 - Relatif à une stimulation ovarienne ou au traitement associé	a) Erreur ou anomalie d'administration	A1a
	b) HSO avec hospitalisation	A1b
	c) Accident thromboembolique	A1c
	d) Autres	A1d
2 - Relatif à un acte AMP (insémination, ponction folliculaire, transfert embryonnaire, recueil chirurgical de spermatozoïdes, prélèvement de tissu germinale, etc.)	a) Complications opératoires ou anesthésiques	A2a
	b) Maladie transmissible / événement infectieux	A2b
	c) Choc anaphylactique	A2c
	d) Altération grave des gonades	A2d
	e) Autres	A2e
3 - Morbidité ou décès d'un des deux membres du couple directement lié(e) à l'AMP		A3
4 - Autres	Non respect des obligations réglementaires inhérent au couple (problème d'identification, fraude, etc.)	A4
B/ Evénements relatifs aux gamètes ou embryons ou tissus germinaux		
1 - Attribution	a) Erreur d'identification / d'attribution de gamètes ou d'embryons	B1a
	b) Erreur d'analyse dans le cadre du DPI	B1b
2 - Culture et manipulation des gamètes et embryons	a) Cultures contaminées (en dehors de la contamination liée à une infection de l'un ou l'autre des conjoints concernés)	B2a
	b) Fréquence inhabituelle d'altération des gamètes	B2b
	c) Baisse persistante et inhabituelle du taux de fécondation, du pourcentage d'embryons de bonne qualité, du taux de grossesse	B2c
	d) Fréquence inhabituellement élevée d'anomalies de fécondation ou de développement embryonnaire observées chez plusieurs patients (micro-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/ Evénements relatifs à la structure		
1 - Locaux, équipements, procédures	a) Perte de confidentialité ou de sécurité (perte de registre, vol, perte d'anonymat d'un don)	C1a
	b) Indisponibilité d'équipement au cours d'un acte clinique/biologique d'AMP avec perte de chance	C1b
	c) Contamination environnementale (physique, chimique ou microbiologique) du centre, constatée ou suspectée	C1c
	d) Utilisation inappropriée d'un produit (ex : biocide)	C1d
	e) Brèche dans les règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques (arrêté du 3 août 2010) avec impact.	C1e
D/ Autres		D

Annexe 2 - Echelle de gravité

2.1 Echelle de gravité

Classe de gravité	Intitulé de la classe	Nature des conséquences
NON GRAVE	G1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminution de la performance du processus, sans conséquence sur son résultat, et/ou source de contrainte opérationnelle acceptable
	G2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dégradation de la performance du processus susceptible ou ayant altéré de façon modérée son résultat et/ou source de contrainte opérationnelle non acceptable ▪ Perte d'embryons et/ou de gamètes sans disparition des chances de procréation sur la tentative
GRAVE	G3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dégradation de la performance du processus ayant altéré de façon importante son résultat. ▪ Complications liées au processus d'AMP avec hospitalisation* 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/ Evénements relatifs aux membres du couple		
1 - Relatif à une stimulation ovarienne ou au traitement associé	a) Erreur ou anomalie d'administration	G1 (sans impact) ou G2 (avec impact)
	b) HSO avec hospitalisation	G3 à G4
	c) Accident thromboembolique	G4
	d) Autres	
2 - Relatif à un acte AMP (insémination, ponction folliculaire, transfert embryonnaire, recueil chirurgical de spermatozoïdes, prélèvement de tissu germinale, etc.)	a) Complications opératoires ou anesthésiques	G3 à G4
	b) Maladie transmissible / événement infectieux	G2 à G4
	c) Choc anaphylactique	G4
	d) Altération grave des gonades	G4
	e) Autres	
3 - morbidité ou décès d'un des deux membres du couple directement lié(e) à l'AMP		G4 ou G5
4 - Autres	Non respect des obligations réglementaires inhérent au couple (problème d'identification, fraude, etc.)	G2
B/ Evénements relatifs aux gamètes ou embryons ou tissus germinaux		
1 - Attribution	a) Erreur d'identification / d'attribution de gamètes ou d'embryons	G4 (avec impact) ou G3 (sans impact)
	b) Erreur d'analyse dans le cadre du DPI	G4
2 - Culture et manipulation des gamètes et embryons	a) Cultures contaminées (en dehors de la contamination liée à une infection de l'un des membres du couple concerné)	G3 (sans perte de chance) ou G4 (avec perte de chance)
	b) Fréquence inhabituelle d'altération des gamètes	G2
	c) Baisse persistante et inhabituelle du taux de fécondation, du pourcentage d'embryons de bonne qualité, du taux de grossesse	G2 à G3
	d) Fréquence inhabituellement élevée d'anomalies de fécondation ou de développement embryonnaire observées chez plusieurs patients (micro-nuclei, 3pn, blocage à 2pn, multi-nucléation embryonnaire, fragmentation embryonnaire, arrêt de développement, etc.)	G2 à G3
3 - Congélation, décongélation et conservation	Baisse persistante et inhabituelle des résultats de la décongélation des gamètes et/ou des embryons	G3
4 - Perte ou destruction accidentelle partielle ou totale de gamètes ou d'embryons	a) Maladresse liée à un environnement ou à un matériel particulier, avec perte de chance	G2 si perte partielle ou G3 si perte totale
	b) Conservation / décongélation inappropriée	G2 si perte partielle ou G3 si perte totale
	c) Transport inapproprié	G2 si perte partielle ou G3 si perte totale
	d) Equipement défectueux	G2 si perte partielle ou G3 si perte totale
	e) Perte de paillettes ou rupture de paillettes	G2 si perte partielle ou G3 si perte totale
	f) Perte de traçabilité	G2 si perte partielle ou G3 si perte totale
	g) Acte de malveillance	G2 si perte partielle ou G3 si perte totale
	h) défaut de gamètes, tissus germinaux ou embryons	G2 si perte partielle ou G3 si perte totale
	i) Autres	
5 - Autres		
C/ Evénements relatifs à la structure		
1 - Locaux, équipements, procédures	a) Perte de confidentialité ou de sécurité (perte de registre, vol, perte d'anonymat d'un don)	G3
	b) Indisponibilité d'équipement au cours d'un acte clinique/biologique d'AMP avec perte de chance	G2 à G3
	c) Contamination environnementale (physique chimique ou microbiologique) du centre, constatée ou suspectée	G2 à G4
	d) Utilisation inappropriée d'un produit (ex : biocide)	G2 à G4
	e) Brèche dans les règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques (arrêté du 11 avril 2008) avec impact.	G2 à G4
D/ Autres		

Annexe 3 – Echelle d'imputabilité

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

Annexe II

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

**Annexe II - Liste des membres de la commission nationale d'AMP vigilance
(2010-2014)**

Dr Martine BEN-SADOUN

Dr Hélène GRANDJEAN (présidente de la commission nationale)

Dr Yann GRECOURT

Dr Pascale HOFFMANN-CUCUZ

Pr Clément JIMENEZ

Dr Lionel LARUE

Dr Joëlle LE MOAL

Dr Marianne LERUEZ-VILLE

Dr Florence LESOURD

Pr Rachel LÉVY

Dr Jacqueline MANDELBAUM

Pr Sophie MATHERON

Madame Paulette MORIN

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

Membres de droit

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

Le représentant la direction générale de la santé

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

Le directeur générale de l'Agence de la biomédecine

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

Liste des membres du 1^{er} janvier 2013 au 31 décembre 2013

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
Dr Lionel Larue, médecin gynécologue, groupe hospitalier Diaconesses-Croix Saint-Simon,
Paris
Cynthia Le Bon, technicienne, CHU Cochin-Saint-Vincent-de-Paul, AP-HP, Paris
Dr Jacqueline Mandelbaum, MCU-PH, hôpital Tenon (AP-HP)
Dr Aline Papaxanthos, médecin biologiste, CHU Bordeaux
Pr Christophe Roux, PU-PH, Besançon
Dr Jean-Clément Sage, médecin gynécologue, centre d'AMP Grenoble
Dr Jean-Paul Taar, médecin biologiste, clinique de la Dhuys, Bagnolet Dr Catherine
Morinière, médecin gynécologue, CHU Angers

Membres de l'Agence de la biomédecine

Farida Mouka, direction de la communication
Dr Fabienne Pessione, direction générale médicale et scientifique
Audrey Zebina, direction générale médicale et scientifique
Annick Cohen-Akenine, direction générale médicale et scientifique
Dr Hervé Creusvaux, direction générale médicale et scientifique
Gaëlle Lemardeley, direction générale médicale et scientifique
Dr Françoise Merlet, direction générale médicale et scientifique
Dr Ann Pariente-Khayat, direction générale médicale et scientifique
Pr Dominique Royère, direction générale médicale et scientifique
David Vitte, direction des systèmes d'information
Thomas Van Den Heuvel, direction juridique

Planning des réunions du groupe de travail AMP vigilance :

30 janvier 2013, 17 mai 2013, 2 octobre 2013

Annexe III

**Compte-rendu de la réunion de la commission nationale d'AMP vigilance
du 12 juin 2013**

COMMISSION NATIONALE AMP VIGILANCE

Séance du mercredi 12 juin 2013

—
Sous la présidence du Dr Bernard Nicollet
—

Procès-verbal

1

Rappel des règles de déontologie

Il est procédé à un rappel des règles de déontologie :

- Sont soumis à DPI (Déclaration Publique d'Intérêts) les membres des conseils, comités et commissions impliqués dans le processus d'expertise en santé ou sécurité sanitaire, ainsi que les agents dont les missions ou la nature des fonctions le justifient ;
- Les séances des instances collégiales d'expertise adoptant des avis sur une question de santé publique ou de sécurité sanitaire sont enregistrées et donnent lieu à l'établissement d'un procès-verbal ;
- La commission nationale d'AMP vigilance est concernée par ces obligations.

Actualités de l'Agence de la biomédecine

Une mission de réflexion sur l'organisation des vigilances sanitaires en France est en cours actuellement, pilotée par le directeur général de la santé. En outre, parallèlement une mission d'expertise est en cours sur la pharmacovigilance. L'Agence de la biomédecine a signé un accord-cadre avec l'ANSM pour faciliter la coordination des dossiers et mieux travailler sur ces sujets.

Recommandations « AMP et thrombose »

Jacqueline CONARD présente les recommandations « AMP et thrombose » dont le promoteur est l'Agence de la biomédecine en rappelant que 17 cas de thromboses veineuses ou artérielles ont été rapportés entre février 2007 et septembre 2010.

Les recommandations « AMP et thrombose » découlent des facteurs de risque de thrombose liés à l'AMP d'une part (prise d'oestrogéniques pour la programmation des cycles et œstrogènes par voie orale notamment), des facteurs de risque de thrombose liés à la femme d'autre part.

Alors que les antécédents familiaux constituent un facteur de risque, il convient, avant l'AMP, d'identifier :

- les femmes à risque de SHO sévère (femmes jeunes ou à faible indice de masse corporelle (IMC) notamment) ;
- les femmes à risque veineux (nécessité de la recherche de thrombophilie biologique ; risque veineux élevé pour les femmes âgées de plus de 35 ans ou obèses) ;
- les femmes à risque artériel (l'âge, le tabac, le diabète et les migraines sont quelques-uns des facteurs de risques).

Avant l'AMP, en cas d'antécédent personnel de thrombose veineuse avec thrombophilie majeure et/ou traitement anticoagulant au long cours, le risque de thrombose veineuse en cours d'AMP et de grossesse est très élevé. En cas d'antécédent personnel de thrombose artérielle, les facteurs de risque sont mal définis et l'AMP est fortement déconseillée. En tout état de cause, il convient de souligner l'importance de la réunion de concertation pluridisciplinaire pour prendre une décision d'AMP et pour définir les modalités de la stimulation ovarienne. Il est aussi nécessaire d'informer les femmes.

Pendant l'AMP, en matière de gestion de l'hyperstimulation ovarienne, une stimulation personnalisée doit être réalisée en cas de facteurs de risque de SHO. En matière de gestion du risque veineux et artériel, il convient notamment de procéder à une évaluation individuelle du rapport bénéfice-risque de la prise d'estroprogestatif. Dans le cadre de la prévention du risque artériel, il est recommandé d'arrêter la consommation de tabac, la prise d'amphétamines ou de drogues illicites. De plus, le rapport bénéfice-risque de l'administration d'estroprogestatif doit être évalué individuellement, surtout pour les femmes âgées de plus de 35 ans ou obèses.

Travaux en cours AMP et Sniiram

Yoël SAINSAULIEU souligne que l'Agence de la biomédecine souhaite accéder à la base de données SNIIRAM pour mener des études de cohortes. Ainsi, le recours au système SNIIRAM est opportun dans la mesure où celui-ci offre :

- la possibilité d'un suivi longitudinal de cohortes ;
- la possibilité d'une surveillance épidémiologique des risques.

Il s'agit d'un dispositif continu et pérenne qui permet la sélection en continu de cohortes et le suivi d'indicateurs de surveillance sanitaire. Il complète et valide le système d'information de l'Agence de la biomédecine.

Le SNIIRAM s'appuie sur les bases de bénéficiaires de l'assurance-maladie de tous régimes (exhaustivité à 93 %). Il est soumis à un accord CNIL.

Les données sont anonymisées et reprennent les remboursements médicaux, les données du PMSI et quelques données des patients (âge, sexe et département de résidence notamment).

Les données suivantes ne sont pas disponibles :

- les diagnostics de consultation et les visites, les résultats des examens cliniques et les résultats biologiques pour les remboursements médicaux ;
- les résultats des examens cliniques et les résultats biologiques pour les données du PMSI ;
- le poids, la taille, le tabagisme et le niveau socio-économique des patients.

La valeur potentielle du SNIIRAM est plurielle :

- sources d'information supplémentaires (déjà disponibles) ;
- couverture nationale et exhaustive de la consommation de soins ;
- identifiant permanent permettant des études sur le parcours de soins et sur le lien entre la mère et l'enfant ;
- appartenance aux dix meilleures bases mondiales, malgré une maîtrise très ardue du système.

A l'avenir, le SNIIRAM pourrait faciliter des études médico-économiques et pourrait constituer :

- un outil de surveillance épidémiologique en routine,
- un outil de création de cohortes passives (parcours de soins),
- un outil d'évaluation et d'aide à la décision,
- un outil d'alerte.

Concernant le suivi des femmes en AMP, le SNIIRAM permet d'étudier des cohortes de femmes depuis 2009 ayant eu recours à l'AMP (IA, FIV, ponction ovocyte, TEC), de s'appuyer sur une population témoin et de rechercher et de comparer des événements de santé. Ainsi, il est possible d'élaborer des tableaux de bord, des indicateurs, un système de veille et une analyse médico-économique. Le SNIIRAM permet aussi le suivi des enfants nés d'une AMP et les femmes donneuses d'ovocytes.

Présentation du bilan annuel 2012

Ann PARIENTE-KHAYAT présente le bilan annuel 2012 :

- 193 correspondants locaux d'AMP vigilance sont dénombrés pour 195 centres d'AMP (dont 104 centres AMP clinico-biologiques et 92 laboratoires IA) ;
- Le nombre de déclarations d'AMP vigilance s'élève à 477 en 2012, contre 409 en 2011 ;
- Dans 84 centres d'AMP déclarants (dont 2 laboratoires IA), 389 effets indésirables et 88 incidents ont été déclarés ;
- La part des événements graves s'établit à 84 % ;
- Le délai moyen de déclaration à partir de la date de constatation s'élève à 86 jours (pour une fourchette allant de 0 à 798 jours et une médiane de 48 jours) ;

- 36 des 88 incidents et 366 des 389 effets indésirables sont graves ;
- 349 événements ont eu pour conséquence une hospitalisation et 55 une mise en jeu du pronostic vital.

Plusieurs actions ont été menées en 2012. En matière de syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères, les outils d'évaluation des pratiques professionnelles ont été finalisés et un site Internet dédié a été mis en place. En outre, des recommandations de bonne pratique « Thrombose et AMP » ont été élaborées. Les autres actions menées en 2012 sont les suivantes :

- enquête menée auprès des 26 ARS sur l'AMP vigilance,
- diffusion du référentiel sur les erreurs d'attribution de gamètes ou d'embryons auprès des centres d'AMP,
- élaboration et diffusion d'une lettre d'information en lien avec l'Afssaps sur le risque de transmission de prions à partir des hormones urinaires extractives utilisées en stimulation ovarienne,
- diffusion de l'avis du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) sur la procédure de désinfection avant ponction ovocytaire,
- *newsletter* AMP vigilance (périodicité : trois par an),
- renforcement des relations avec les agences sanitaires (convention-cadre HAS, ANSM) dans le cadre du contrat d'objectifs et de performance (COP) Agence de la biomédecine / DGS 2012-2015,
- participation au projet de réorganisation des vigilances sanitaires. Projet de portail commun et de guichet unique (projet piloté par l'ASIP santé et la DGS),
- lien avec les données du Sniiram.

Pour l'Agence de la biomédecine, les perspectives 2013 sont les suivantes :

- organiser une formation à l'attention des correspondants locaux d'AMP vigilance,
- poursuivre l'amélioration de l'application AMP Vigie,
- améliorer les outils de déclaration : révision de la typologie et de l'échelle de gravité,
- travailler sur le risque viral en AMP,
- élaborer un plan d'actions visant à améliorer la qualité des pratiques et à diminuer les risques,
- organiser une réunion des correspondants locaux d'AMP vigilance (Rouen, septembre 2013),

- favoriser l'appropriation par les professionnels des outils d'EPP des syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères,
- finaliser et diffuser les recommandations « AMP et thromboses »,
- approfondir la réflexion sur les risques en lien avec les activités transfrontalières.

En synthèse, des actions (formations, simplification des outils) seront menées en faveur des correspondants locaux d'AMP vigilance pour réduire le délai élevé de déclaration à partir de la date de constatation.

Le rapport annuel 2012 est approuvé à l'unanimité par la commission.

Questions diverses

Plusieurs points sont portés à la connaissance de la commission :

- Un guide sur la sécurité et l'assurance de qualité de la transplantation d'organes, de tissus et de cellules est désormais disponible (en 2015, l'Agence de la biomédecine sera associée au travail d'élaboration d'un chapitre sur l'AMP) ;
- Le projet de nouveau code européen pour les tissus et cellules doit permettre d'assurer la qualité et la sécurité et de lutter contre les trafics transfrontaliers ;
- L'Agence de la biomédecine participe au pilotage d'une action conjointe européenne AMP/CSH pour renforcer l'aspect institutionnel des autorités compétentes dans le domaine de l'AMP ;
- L'Agence de la biomédecine travaille avec le Ministère de la Santé pour mettre en place un plan d'actions 2013-2015 pour la partie PEGH (procréation, embryologie, génétique humaine) portant notamment sur les signalements d'AMP vigilance ;
- Un projet de refonte des dispositifs de vigilance sanitaire est à l'étude par le Ministère ;
- Un projet de décret « Déclaration des événements indésirables graves liés aux soins (EIG) » est en cours d'élaboration ;
- La réunion des correspondants locaux d'AMP vigilance se déroulera à Rouen le 25 septembre 2013.

Annexe IV

Présentation à des congrès scientifiques

Congrès de la FFER - 25 au 27 septembre 2013, Rouen

Prévention et prise en charge des thromboses artérielles et veineuses au cours de l'assistance médicale à la procréation

Jacqueline Conard, Ann Pariente-Khayat, Françoise Merlet, Hervé Creusvaux.
Agence de la biomédecine 1 avenue du Stade de France 93212 Saint Denis cedex.
Contact : ann.pariantekhayat@biomedecine.fr

Groupe de pilotage : Joëlle Belaisch-Allart, Christine Biron-Andréani, Jean-Philippe Galanaud, Catherine Lamy, Silvy Laporte, Lionel Larue, Dominique Mottier, Geneviève Plu-Bureau.

Introduction

Des professionnels de l'assistance médicale à la procréation (AMP) ont rapporté à l'Agence de la biomédecine des observations de thromboses artérielles ou veineuses chez des patientes ayant recours à l'AMP dans le cadre du dispositif d'AMP vigilance. Il s'agit d'effets indésirables rares mais potentiellement graves avec des risques de mise en jeu du pronostic vital, de séquelles voire de décès.

Matériels et méthodes

En l'absence de recommandations disponibles dans le contexte de l'AMP, l'Agence de la biomédecine a décidé d'élaborer des recommandations sur la prévention et prise en charge des thromboses artérielles et veineuses au cours de l'AMP ainsi qu'en début de grossesse après AMP. La méthode du consensus formalisé d'experts décrite par la HAS a été utilisée. La HAS a accompagné la démarche par un appui méthodologique. Un comité de pilotage composé de 9 experts a identifié les questions, fait une revue de la littérature et rédigé un argumentaire scientifique et des recommandations. Les recommandations ont été cotées par un groupe de 11 professionnels. Un groupe de lecture comprenant 56 personnes a rendu un avis formalisé sur le fond, la forme, l'applicabilité, l'acceptabilité et la lisibilité des documents.

Résultats

Les facteurs de risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère et de thromboses liés à l'AMP ont été identifiés. Des recommandations pour la prévention des thromboses chez les femmes ayant recours à l'AMP et chez les femmes enceintes ont été rédigées, reposent toutes sur un avis d'experts en l'absence d'études d'efficacité sur la prévention et le traitement des thromboses artérielles et veineuses dans le cadre spécifique de l'AMP. La prévention du syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère constitue la première étape de prévention des thromboses aussi bien veineuses qu'artérielles lors de l'AMP. L'identification des femmes à risque élevé de thromboses veineuses est aussi essentielle. Les facteurs de risque cliniques de thrombose veineuse ont été classés en fonction de l'existence d'antécédents personnels de thromboses, provoquées ou non provoquées, et des facteurs de risque biologiques ont été classés en 3 niveaux: risque très élevé (syndrome des antiphospholipides ou déficit en antithrombine (AT) sous antivitamine K (AVK) au long cours); risque élevé (thrombophilie majeure : déficit en AT sans AVK, mutation homozygote FV Leiden ou Facteur II G20210A, thrombophilie combinée) et risque modéré (thrombophilie non majeure : déficit en Protéine C, déficit en Protéine S, et à un moindre degré mutation hétérozygote FV Leiden ou FII G20210A). La recherche d'une thrombophilie biologique n'est pas systématique avant AMP. Elle est recommandée chez des femmes ayant des antécédents personnels de thrombose veineuse ou des antécédents familiaux documentés avant l'âge de 50 ans. Un traitement par héparine de bas poids moléculaire est proposé dans des situations à risque élevé de thromboses pendant l'AMP et la grossesse. Des facteurs de risque transitoires tels qu'une immobilisation, la prise d'estroprogestatifs combinés, des longs voyages sont aussi à prendre en compte. La prévention des thromboses artérielles repose essentiellement

sur la détection des facteurs de risque tels que tabagisme, hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, migraines avec aura.

Conclusion

Bien que de faible niveau de preuves, ces recommandations sont susceptibles de diminuer les risques de thromboses chez les patientes qui ont recours à l'AMP, dans un objectif d'amélioration de la sécurité des patients.

American Society of Reproductive Medicine (ASRM) 69th Annual Meeting Boston 2013

PREVENTION OF ARTERIAL AND VENOUS THROMBOSIS DURING ART.

J. Conard, A. Pariente Khayat, H. Creusvaux

Objective: Venous and arterial thromboses have been reported in patients with assisted reproductive technologies (ART). These adverse reactions are rare but potentially severe. Available guidelines for prevention and treatment of thrombosis during ART are very few. Given the reports in the literature and French cases reported to the Agence de la biomédecine, it was decided to elaborate guidelines regarding the prevention and the treatment of arterial and venous thromboses during ART and the subsequent pregnancy.

Design: The guidelines were elaborated through the method of expert consensus as described by the National Authority for Health.

Material and methods: A steering committee with 9 experts from different specialties has formulated questions, reviewed literature and made proposals for guidelines. Another group of 11 specialists had to score each guideline. Proposals were submitted to a 56 member-reader group of clinicians, mid-wives and patients' associations.

Results: Risk factors of severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) and thrombosis have been reviewed and guidance for safe and efficient thrombosis prophylaxis during ART and pregnancy is proposed, mainly as expert opinions due to the lack of controlled studies. Prevention of severe OHSS is the first step to prevent thrombosis. Detection of women at high risk of venous thrombotic events (VTE) is also important. Detection of antiphospholipid syndrome is performed. Screening for hereditary thrombophilia should not be systematic but is recommended in women with a personal history of VTE or a family history of VTE at a young age. Administration of low molecular weight heparin at different doses and various durations is proposed in high risk situations during ART and pregnancy. Other risk factors such as immobilization, combined estrogen-progestogen treatments for programming ART cycles, long travels) may also be transient risk factors.

Conclusions: Most of the recommendations are of low grade of evidence but have been developed to provide a practical guide for clinicians in their daily practice. However, given these recommendations, it is expected that the number of reports of thromboses in patients with ART procedures should decrease.

Support: No financial support. Conflicts of interest related to the subject of the study were avoided.

Congrès annuel du Groupe d'étude d'hémostase et de thrombose (GEHT), 20-22 novembre 2013, Lille

Recommandations pour la prévention des thromboses veineuses et artérielles au cours de l'assistance médicale à la procréation (AMP)

Conard J, Belaïsch-Allart J, Biron-Andréani C, Galanaud JP, Lamy C, Laporte S, Larue L, Mottier D, Plu-Bureau G, Pariente-Khayat A, Merlet F, Creusvaux H.

Des thromboses veineuses et artérielles ont été rapportées au cours des fécondations in vitro mais leur incidence est mal connue. Une meilleure identification des facteurs de risque (FR) pourrait permettre d'éviter certaines thromboses.

A partir du signalement d'effets indésirables observés chez des femmes ayant eu recours à une AMP, l'Agence de la biomédecine s'est engagée dans une démarche d'élaboration de recommandations sur la prévention et prise en charge des thromboses artérielles et veineuses au cours de l'AMP incluant la grossesse. La méthode utilisée est celle du consensus formalisé qui a été reconnue pour la labellisation de la HAS. Un comité de pilotage composé de 9 experts a fait une revue de la littérature, analysé les 98 cas de thromboses veineuses et les 46 cas de thromboses artérielles publiés et rédigé des recommandations. Celles-ci ont été cotées par un groupe de 11 professionnels et un groupe de lecture de 56 personnes a été consulté pour rendre un avis formalisé. En l'absence d'études dans le cadre spécifique de l'AMP, les recommandations reposent sur des opinions d'experts et ont été extrapolées des recommandations disponibles pour la grossesse.

Avant l'AMP, il est important d'identifier les femmes à risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère (SHO), ce dernier étant un FR de thrombose artérielle et veineuse. L'identification des femmes à risque de thrombose par la recherche de FR cliniques et biologiques conditionne les moyens de prévention. La recherche de thrombophilie biologique n'est recommandée que dans des cas particuliers. Chez les femmes ayant des FR, une concertation pluridisciplinaire permet de déterminer la faisabilité et les modalités de la prise en charge de l'AMP. Une information doit être délivrée aux femmes avant prise en charge en AMP.

Pendant l'AMP, une stimulation personnalisée est conseillée chez les femmes à risque de SHO. Les antécédents personnels de thromboses et les FR biologiques conditionnent la prévention par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) et ses modalités. Des FR transitoires (prise d'estroprogestatifs combinés pour la programmation de la stimulation, immobilisation, long voyage) sont aussi à prendre en compte. La prévention des thromboses artérielles repose essentiellement sur la prévention du SHO et la détection des FR tels que tabac, hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, obésité, migraines avec aura, antécédents familiaux.

En conclusion, bien que basées sur des études de faible niveau de preuves, ces recommandations ont pour but d'améliorer la sécurité des patientes qui ont recours à l'AMP et soulignent la nécessité d'études spécifiques.

Annexe V

Réunion des correspondants locaux d'AMP Vigilance 2013

Réunion des correspondants locaux d'AMP vigilance
Faculté de médecine de Rouen

Mercredi 25 septembre 2013 10 heures à 13 heures

Amphithéâtre 100 dit "velours" du Bâtiment Stewart 1^{er} étage
UFR de Médecine et de Pharmacie

Horaires	Thématique	Intervenants
09h30 - 10h00	Accueil	
10h00 - 11h00	Actualités de l'Agence de la Biomédecine	
10h00 - 10h15	Ouverture & Actualités	Dr Hervé Creusvaux Agence de la biomédecine
10h15 - 10h30	Bilan AMP vigilance de l'année 2012	Dr Ann Pariente-Khayat Agence de la biomédecine
10h30 - 10h45	Échanges avec la salle	
Pause : 15 minutes		
11h00 - 12h45	La parole aux professionnels Modératrice : Pr Dominique Royère, Agence de la biomédecine	
11h00 - 12h00 : Anesthésie en vue de la ponction ovocytaire		
11h00 - 11h20	À propos d'un cas : effet indésirable après une anesthésie pour ponction ovocytaire	Dr Nathalie Fontaine CHRU Réunion
11h20 - 11h40	Recommandations	Pr Dan Benhamou SFAR
11h40 - 12h00	Échanges avec la salle	
12h00 – 12h50 : Sécurité virale en AMP : organisation et prise en charge		
12h00 - 12h15	État des lieux auprès des centres d'AMP	Gaëlle Lemardeley Agence de la biomédecine
12h15 - 12h35	Incident à risque viral : enjeux et conduite à tenir dans un centre d'AMP	Dr Aline Papaxanthos, CHU Bordeaux Michèle Aggoune C CLIN Paris-Nord
12h35 - 12h45	Échanges avec la salle	
12h50 – 13h00	Conclusion	Dr Bernard Nicollet vice-président commission nationale d'AMP vigilance
13h00	Cocktail déjeunatoire	