

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

- **Contexte juridique**

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

- **Objectifs de la réunion**

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

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

- **Participation des professionnels de santé**

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

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

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

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

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

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

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

- **Déroulement de la réunion**

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

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

## Session 1 : Actualités en AMP vigilance

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

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

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

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

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

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

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

### ➤ Outils et référentiels en AMP vigilance (Gaëlle Lemardeley)

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

- Une plaquette d'information sur le dispositif d'AMP vigilance ([http://www.agence-biomedecine.fr/uploads/document/Depliant\\_AMP\\_vigilance\\_2209\\_VDEF.pdf](http://www.agence-biomedecine.fr/uploads/document/Depliant_AMP_vigilance_2209_VDEF.pdf))
- Un guide pratique d'aide à la mise en place du dispositif d'AMP vigilance (<http://www.agence-biomedecine.fr/uploads/document/21757%20Guide%20AMP.pdf>)  
Ce guide est destiné aux CLA, PR, coordinateurs, gestionnaires de risques/coordination des vigilances et a pour objectif de faciliter la mise en place du dispositif d'AMP vigilance. Il est notamment précisé dans ce guide, les modalités de désignation du CLA au sein d'un centre d'AMP, les modalités de signalement et de déclaration d'un événement indésirable et les différentes articulations à faire avec les différents acteurs des autres systèmes de vigilance sanitaire.
- Un guide de remplissage de la fiche de déclaration d'AMP vigilance ([http://www.agence-biomedecine.fr/uploads/document/Guide-Remplissage-AMP\\_BD.pdf](http://www.agence-biomedecine.fr/uploads/document/Guide-Remplissage-AMP_BD.pdf))  
Ce guide est destiné à faciliter le remplissage de la fiche de déclaration AMP vigilance par les CLA dans l'application informatique AMP VIGIE. Il s'applique également au remplissage de la fiche « version papier » pour les professionnels de santé qui constateraient un événement indésirable et qui n'auraient pas accès à AMP VIGIE. Ce guide décrit précisément le remplissage de la fiche item par item.
- L'application informatique AMP VIGIE. Cette application informatique a pour objectifs de permettre la déclaration des événements indésirables en ligne directement par les centres d'AMP et de faciliter la gestion de ces événements indésirables au niveau national et local (tableaux de bord, listes de travail, expertise, extraction, ...). Depuis la mise en service de l'application en mars 2010, environ 50 % des déclarations ont été saisies directement par le CLA et on constate une évolution favorable vers une augmentation de la saisie par les CLA au cours des mois.

➤ **Echanges avec la salle**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Session 2 : Retour d'expériences des professionnels

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



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

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

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

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

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

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

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

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

- **l'usurpation d'identité.** Les professionnels s'interrogent sur le rôle du centre. Jusqu'où faut-il aller dans la vérification de l'identité ? Quelle est la conduite à tenir et quelles sont les mesures de gestion ? Un professionnel de santé a suggéré de prévoir dans les textes un paragraphe informant sur la responsabilité des couples en cas d'usurpation d'identité. Il a aussi été mentionné par les professionnels le besoin d'être protégé sur le plan judiciaire par rapport à ce type d'événement.

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



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

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

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

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

- la difficulté de savoir si un milieu de culture a un statut de « produit thérapeutique annexe » avec autorisation par l'Afssaps ou un statut de « dispositif médical » avec un marquage CE. Il n'y a pas de mise à disposition systématique du certificat 'PTA' ou 'marquage CE' par le fabricant. Une des propositions est de rendre plus accessible ces certificats aux laboratoires d'AMP, notamment en publiant ces certificats sur les sites du distributeur, sur le site de l'Afssaps et/ ou de l'Agence de la biomédecine.

- le déclenchement d'une alerte en cas d'incident suite à l'utilisation d'un milieu potentiellement défectueux. Faut-il établir une procédure de déclenchement de l'alerte afin de la rendre plus rapide et systématique ?

- la traçabilité des milieux. Quelles sont les conditions de réception des milieux ? Comment se fait la conservation des milieux ? Quel milieu utilisé pour quels gamètes / embryons ?

À la suite de ces présentations, une discussion s'est engagée à propos **du délai de diffusion de l'alerte**: Quel doit être le circuit de déclenchement de l'alerte ? La diffusion de l'alerte doit-elle partir du niveau national ou du niveau local inter-centres (liste de diffusion Blefcolist, réseau des CLA,...) ou des deux ? Quel type d'information doit être diffusé ? Dans quelle mesure cette information doit-elle être validée ? Il faut faire attention à ne pas incriminer le produit tant que le lien de causalité entre le milieu et l'effet observé n'a pas encore été démontré. Il a été mentionné le fait qu'il existe une perte de temps entre l'alerte du fabricant et le temps mis pour le retrait de lot et qu'il faudrait pouvoir réduire ce délai. En effet, le circuit de déclenchement de l'alerte entre le fabricant / distributeur, les autorités compétentes (Afssaps et Agence de la biomédecine) et les modalités de retrait des lots n'est pas toujours très clair pour les professionnels, ce qui peut entraîner dans certains cas une perte de réactivité.

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



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

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

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

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

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

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

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

- **Évaluation de la réunion**

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

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

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

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

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

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

**Contacts :**

**Gaëlle Lemardeley et Dr Ann Pariente-Khayat**

**Direction médicale et scientifique**

**Pôle sécurité-qualité**

Tel : 01 55 93 64 53 ou 69 03

gaelle.lemardeley@biomedecine.fr

ann.parientukhayat@biomedecine.fr