



Suivre et évaluer l'activité d'AMP

L'évaluation des activités et des résultats d'AMP est une tâche confiée à l'Agence de la biomédecine, tout comme le dispositif de vigilance (surveillance des incidents). La comparaison des centres entre eux est complexe et nécessite des méthodes appropriées.

Activité nationale et régionale : quelques repères chiffrés

Françoise Merlet
Médecin référent en AMP, pôle stratégie PEGH, chargée de mission, Agence de la biomédecine

L'évaluation des activités et des résultats en AMP est une des missions de l'Agence de la biomédecine

L'évaluation des activités et des résultats est un pré-requis pour l'amélioration des pratiques et de la prise en charge des couples dans de bonnes conditions de qualité et de sécurité. Cette tâche a été confiée à l'Agence de la biomédecine, qui doit en développer l'expertise.

Quels outils sont disponibles ?

Pour être en mesure d'évaluer les pratiques, l'agence a prévu différents dispositifs de recueil des données. Elle s'est nourrie de la réflexion des professionnels, des représentants de sociétés savantes et d'épidémiologistes, ainsi que des ressources disponibles en bio-statistiques au sein même de l'agence.

Le Registre national des fécondations *in vitro* est une priorité pour l'agence et un outil puissant en devenir

Disposer de données individuelles pour chaque tentative permet de prendre en compte les multiples facteurs qui conduisent au succès. S'appuyant sur le registre Fivnat

mis en place par les professionnels de l'AMP dans les années 1980, l'agence a développé son propre registre en faisant évoluer les items, les modes de recueil et de transmission des données.

Pour l'agence, le registre national des FIV est un axe prioritaire.

Le dispositif prévoit un recueil continu et exhaustif des données concernant le couple, le déroulement de la tentative de FIV, le suivi de la grossesse et de l'accouchement jusqu'à l'état de santé des enfants à la naissance.

Un outil informatique performant, GAIA, interne à l'agence, permet aux établissements dotés d'un logiciel AMP de transmettre les fichiers par voie électronique, ou, pour les centres dépourvus d'un logiciel spécifique, de saisir directement en ligne via un portail sécurisé. L'ensemble du projet a été déclaré à la Cnil.

À la différence des données agrégées par centre, le registre va permettre de prendre en compte les spécificités liées aux couples et aux stratégies médicales des centres. Des informations nominatives sont recueillies après accord des couples dûment informés de l'intérêt et des modalités de cette transmission. Il sera ainsi

possible de relier différentes tentatives d'un même couple et de décrire les parcours suivis en AMP, d'analyser les déplacements des couples et ainsi de contribuer à une bonne couverture des besoins.

Par le registre dont elle fait une de ses priorités, l'agence place l'évaluation au service même de la qualité des soins pour les patients.

L'agence doit dresser la liste des établissements qui pratiquent une ou plusieurs activités d'AMP

C'est un exercice difficile, l'agence ne disposant pas en temps réel des informations relatives aux autorisations accordées, mais aussi parce que les activités pratiquées dans les centres autorisés changent fréquemment. Cependant, grâce aux personnes responsables et aux coordinateurs des activités, identifiés dans la majorité des établissements, et aux échanges renforcés avec les ARS, l'agence va pouvoir améliorer la justesse des informations délivrées sur son site internet.

Les établissements doivent rendre un rapport annuel des activités d'AMP

Selon la réglementation en vigueur, les établissements autorisés doivent produire un rapport d'activité au 31 décembre de chaque année sur l'ensemble de leurs activités d'AMP. Les données comportent des informations sur les résultats des tentatives et notamment sur les naissances obtenues ; elles sont donc transmises à l'agence avec une année de décalage. Ces rapports d'activité permettent à l'agence de produire une synthèse de l'activité nationale chaque année depuis 2005. Ainsi, en 2011, l'agence décrira dans son rapport d'activité un panorama exhaustif des activités d'AMP de l'année 2009 [3].

L'activité française figure au registre européen de l'AMP

La France participe au registre EIM (European In Vitro Fertilisation Monitoring), qui collecte les données de 32 pays, transmises sous forme agrégée, par les professionnels de l'AMP ou par les autorités compétentes nationales lorsqu'elles existent (Grande-Bretagne et France). L'activité rapportée n'est pas exhaustive, mais elle est de plus en plus représentative, année après année. Les données de l'année 2006 ont été publiées en 2010 [41].

Quelques données essentielles

L'activité est globalement stable

Le volume d'activité traduit l'importance de la demande dans la population générale où l'infertilité est fréquente. Un certain équilibre semble exister entre l'offre et la demande dans la mesure où, au moins pour les AMP les plus fréquemment proposées, aucun long délai d'attente n'a été déploré. De plus, en France, l'accès à l'AMP est possible quelles que soient les ressources des couples, grâce à la bonne couverture sociale des traitements de l'infertilité.

Au total, le nombre de tentatives d'AMP réalisées au cours de l'année 2009 est de 131 716, réunissant les cycles d'insémination, de fécondations *in vitro* classiques, avec ICSI et de transferts d'embryons congelés.

Si l'activité apparaissait assez stable entre 2004 et 2008, il semble en 2009 se dessiner une augmentation du nombre global de tentatives, qu'il faut toutefois pondérer au regard du défaut d'exhaustivité constaté les années précédentes.

En 2009, les 21 759 enfants conçus par AMP représentent 2,6 %, des enfants nés dans la population générale cette année-là, estimés par l'Insee à 824 641 enfants.

À chaque technique, ses indications et ses résultats

Chaque situation de couple est particulière. Elle doit être analysée soigneusement avant la proposition d'une stratégie de prise en charge, tenant compte des données médicales des deux membres du couple et du diagnostic de l'infertilité.

Il n'y a pas de « meilleure » technique en termes de chances de succès, de risques ou même du coût ; il y a la technique la plus appropriée à la situation médicale du couple.

Pour 95 % des tentatives, les spermatozoïdes et les ovocytes du couple sont utilisés. Dans 5 % des cas, du fait d'un défaut de qualité ou de nombre de gamètes, les techniques font appel à un tiers donneur qui aura donné auparavant, anonymement, ses spermatozoïdes, ses ovocytes ou ses embryons.

Les différentes techniques d'AMP se répartissent ainsi : l'insémination artificielle occupe une large place (43 %) au sein des différentes techniques d'AMP ; les fécondations *in vitro*, FIV classique ou ICSI, représentent également 43 % et sont réalisées pour 62 % en ICSI ; les transferts d'embryons congelés représentent 13 % des tentatives réalisées en 2009.

Les chances de grossesse ne varient pas de façon significative ces dernières années. Comme le montre la figure 1, les meilleurs taux de grossesse sont obtenus après don de gamètes quelle que soit la technique d'AMP réalisée, ce qui s'explique aisément par la bonne qualité des gamètes prélevés chez les donneurs fertiles.

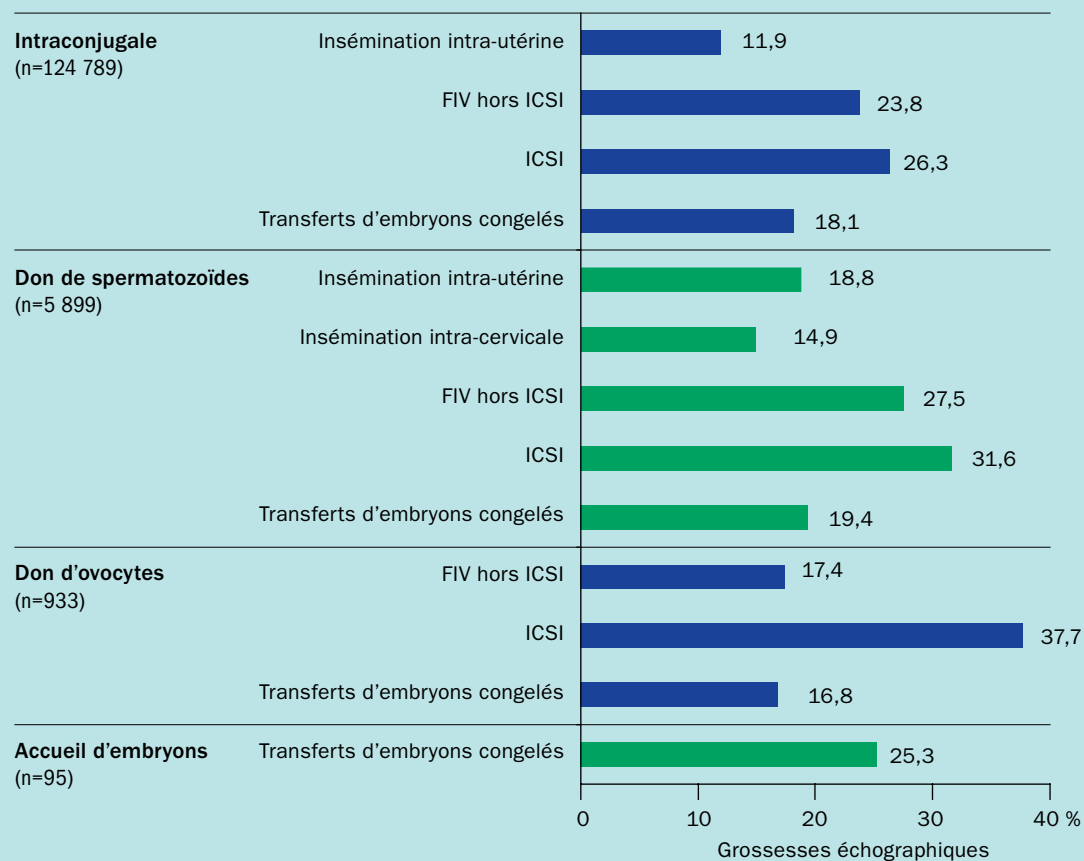
Les chances de grossesse après fécondation *in vitro* intraconjugale sont en moyenne de 25 % par tentative. Les taux de fausses couches spontanées sont comparables après FIV à ceux des grossesses obtenues naturellement. Les taux de naissances sont en moyenne de 19 % par tentative. Des chances de succès supplémentaires sont offertes aux couples pour qui il a été possible de congeler des embryons ; les transferts d'embryons congelés, sans pour autant imposer à nouveau une hyperstimulation ovarienne et un prélèvement ovocytaire, conduisent en effet à 18 % de chances de grossesse à chaque transfert.

La figure 2 montre la répartition des enfants selon la technique d'AMP et l'origine des gamètes ayant conduit à leur conception. Près de 1 300 enfants ont été conçus en 2009 grâce à un don de gamètes, soit près de 6 %



figure 1

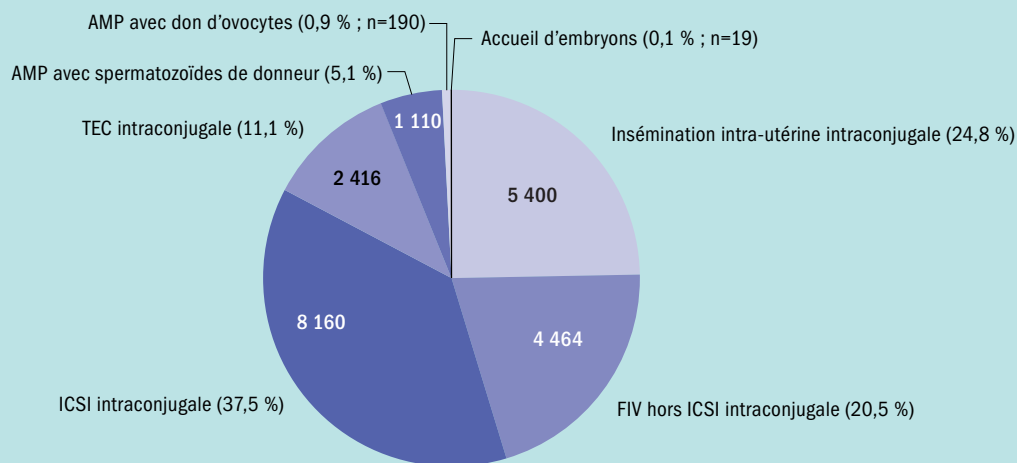
Taux de grossesse selon les différentes techniques d'AMP et l'origine des gamètes en 2009



Tentative : cycles d'insémination artificielle (IIU, IIC); ponction d'ovocytes (FIV, ICSI) ; transferts d'embryons congelés

figure 2

Part des enfants nés en 2009 selon les différentes techniques d'AMP et l'origine des gamètes



des enfants conçus par AMP. Les transferts d'embryons congelés ont permis la naissance de 2518 enfants, soit près de 12 % des enfants conçus par AMP

La conservation des embryons

Fin 2009, on dénombrait 165 591 embryons conservés dans les centres d'AMP. Ce nombre est à mettre en regard du nombre 10 fois plus élevé des embryons obtenus, transférés, congelés et décongelés dans les centres d'AMP au cours des cinq dernières années. En outre, 70 % de ces embryons sont destinés à être décongelés et transférés à court ou moyen terme pour les 30 000 couples qui poursuivent leur parcours en AMP

L'organisation des établissements en France et en Europe

En 2009, 106 centres clinico-biologiques et 94 laboratoires ont eu une activité d'AMP

La figure 3 montre leur répartition sur le territoire, résultant d'une planification régionale destinée à assurer un bon équilibre entre l'offre et la demande, tenant compte notamment de la population des femmes en âge de procréer. À la demande des ARS qui doivent prochainement réviser les Sros, l'agence transmet des informations chiffrées sur l'activité régionale et peut s'associer à la réflexion sur les évolutions nécessaires.

La figure 4 montre cependant une certaine hétérogénéité du nombre des inséminations et des fécondations *in vitro* une fois rapporté à la population des femmes en âge de procréer de chaque région.

Le registre européen EIM [41] répertorie 1 160 centres d'AMP dont 102 sont français ; ils sont plus nombreux

en Allemagne (122), Italie (202) et Espagne (182). Toutefois, l'activité déclarée est plus importante en France en absolu, mais rapportée à la démographie, l'activité française reste inférieure à celle de nombreux autres pays.

Les différences de pratiques d'AMP au sein de l'Europe sont directement liées aux contextes législatifs et réglementaires très hétérogènes encadrant les systèmes de soins et plus particulièrement les activités d'AMP.

Des différences importantes sont observées sur les données chiffrées d'activité d'AMP (volume global des activités, répartition des techniques, part des enfants conçus par AMP). Citons notamment l'activité d'AMP avec don d'ovocytes, qui est très variable d'un pays à l'autre ; elle représente 14 % de l'activité totale en Espagne et moins de 1 % en France.

Quelques notions spécifiques

L'AMP peut être proposée dans des contextes particuliers, qu'il s'agisse d'une infertilité nécessitant un don de gamètes, ou d'une AMP pour des couples dont l'un des membres est infecté par le VIH, ou encore de préservation de la fertilité. L'agence est attentive aux difficultés de ces activités qui ne sont pas toujours développées à hauteur des besoins.

Le don d'ovocytes, une activité en souffrance

La situation du don d'ovocytes en France est préoccupante. Le don d'ovocytes n'est pas suffisamment développé. Les couples infertiles confrontés à de longs délais d'attente en France sont amenés à se déplacer à l'étranger, où les soins ne répondent pas nécessairement aux exigences de qualité et d'équité qui prévalent sur le sol français.

figure 3

Répartition des établissements pratiquant une ou plusieurs activités d'AMP en 2009

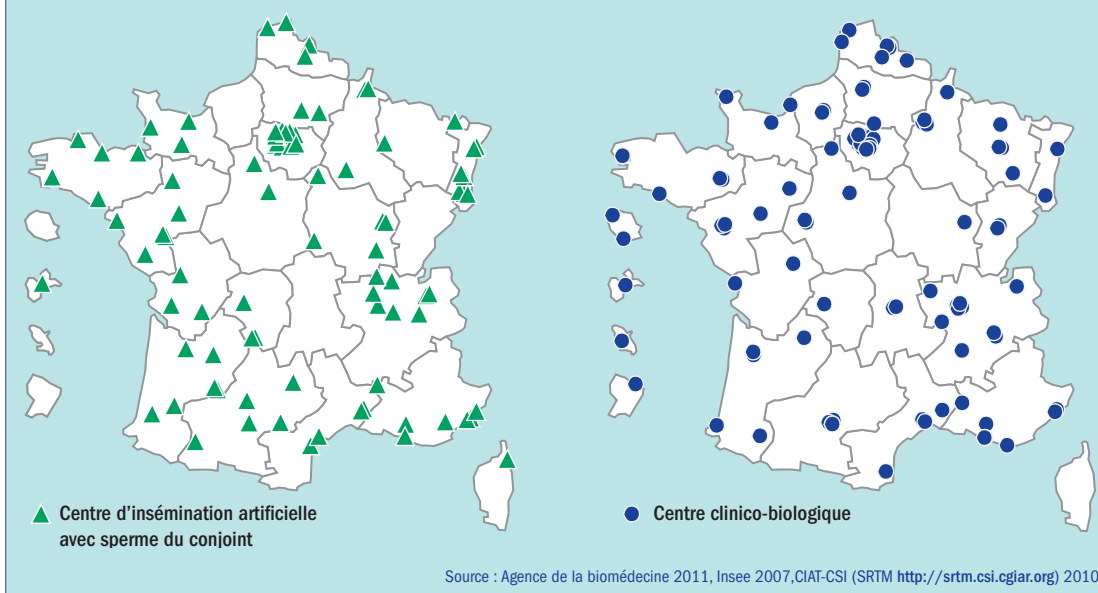
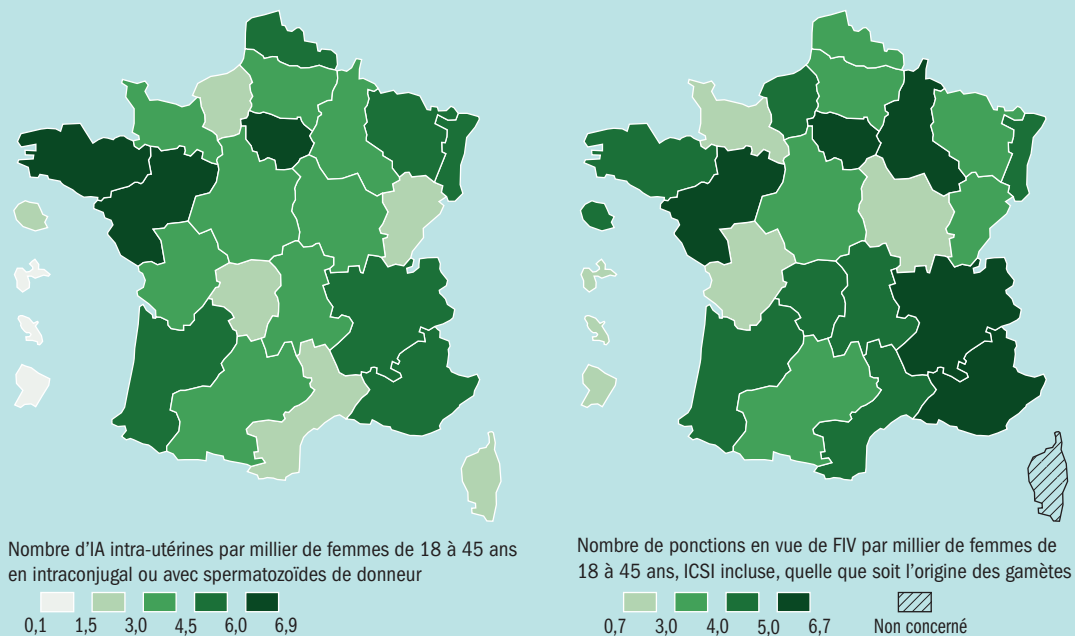




figure 4

Activité d'insémination artificielle et de fécondation *in vitro* en 2009 en fonction de la population des femmes de 18 à 45 ans



Source : Agence de la biomédecine 2011, Insee 2007, CIAT-CSI (SRTM <http://srtm.csi.cgjar.org>) 2010.

En 2009, 328 donneuses ont été prélevées et ont permis 641 tentatives de fécondations *in vitro* pour des couples receveurs. 292 transferts d'embryons congelés issus de don d'ovocytes sont venus s'ajouter aux tentatives de fécondation *in vitro* de la même année. Au total, 190 enfants ont été conçus en 2009 grâce à un don d'ovocytes. Malgré une augmentation progressive de l'activité depuis plusieurs années, elle reste encore très inférieure à la demande. Près de 1 700 couples restent inscrits sur les listes d'attente des centres français.

L'Igas s'est vu confier récemment la mission d'analyser les causes de la pénurie du don d'ovocytes et d'élaborer des pistes d'amélioration. Le rapport *État des lieux et perspectives du don d'ovocytes en France* [22] fait des recommandations en termes de communication auprès du public et des professionnels, diversification du recrutement des donneuses, remise à plat des systèmes de financement et réorganisation générale de l'activité au niveau national. L'agence a à cœur d'améliorer la situation des couples dont l'infertilité relève du don d'ovocytes et réfléchit à la mise en œuvre des recommandations qui la concernent.

La préservation de la fertilité, élément de qualité de vie de l'après-cancer

Les évolutions marquées en oncologie, et notamment l'efficacité accrue des traitements, conduisent à s'intéresser à la qualité de la vie des patients à distance

du cancer. La fertilité des patients guéris fait partie intégrante de cette qualité de vie. L'accès aux différentes possibilités de préservation de la fertilité doit être mieux connu des oncologues.

En 2009, une autoconservation de spermatozoïdes a été réalisée pour 5 523 patients et concernant les tissus ovariens, pour 224 patientes. Cette activité en augmentation progressive depuis quelques années reste vraisemblablement insuffisante au regard de l'incidence des cancers chez le jeune adulte ou l'enfant.

L'agence et l'Institut national du cancer mènent, avec les professionnels des différents domaines, une réflexion en vue d'améliorer l'accès aux techniques de préservation de la fertilité.

L'AMP en contexte VIH, un défi depuis 2004

Avec environ 1 000 tentatives réalisées en 2009 et 131 enfants nés, l'activité d'AMP pour les patients infectés par le VIH est stable depuis 2004, confirmant l'équilibre entre l'offre et la demande. Il persiste toutefois une mauvaise répartition sur le territoire de l'activité, imposant des déplacements importants à certains couples, plus particulièrement lorsque la femme est elle-même porteuse du VIH.


En conclusion

Une évaluation rigoureuse des activités d'AMP est indispensable pour améliorer les pratiques au bénéfice des

couples. Avec le Registre national des FIV, l'Agence de la biomédecine développe un outil performant et spécifique ouvrant des perspectives intéressantes. Le projet mobilise fortement les professionnels qui œuvrent pour transmettre des données exhaustives et de bonne qualité, malgré les nombreuses difficultés de terrain. Long processus nécessitant la collaboration de tous les acteurs, le registre devrait être pleinement opérationnel en 2012.

L'Agence de la biomédecine réfléchit aux modalités possibles de suivi de l'état de santé des enfants, des couples qui ont eu recours à l'AMP et des donneuses d'ovocytes, comme la loi le prévoit. La faisabilité de croiser les données du registre avec différentes bases de données médicales est en cours d'étude.

À ce jour, l'agence utilise les données d'activité fournies par les établissements pour délivrer des informations en toute transparence au gouvernement, au Parlement, aux ARS, aux professionnels, aux médias et enfin au public. Elle s'efforce de communiquer de façon compréhensible et juste. Enfin, elle met en œuvre des stratégies d'information des couples entrant dans une démarche d'AMP garantissant la bonne compréhension des soins qui leur sont délivrés.

Avec toutes ces actions, l'agence se place au service des patients afin qu'ils puissent recevoir des soins les plus efficaces, dans les meilleures conditions possibles de prise en charge. 

Peut-on comparer les centres d'AMP entre eux ? Les pays entre eux ?

De plus en plus fréquemment, les résultats de FIV sont publiés par centre ou par région, soit par les centres eux-mêmes, soit par des agences gouvernementales, qui proposent d'ailleurs parfois en même temps un « classement » des centres de FIV, réalisé à partir des taux de succès obtenus dans chaque centre. C'est la marque d'une demande à la fois des autorités de santé, pour leur besoin d'agrément des centres, et du public pour orienter ses choix. D'une certaine façon, ce constat répond à la question posée : les résultats des centres sont, de fait, comparés. Le problème est cependant de savoir ce que représentent les différences constatées : correspondent-elles à des écarts réels ou à des fluctuations statistiques ? À des qualités différentes de prise en charge des couples ? À des recrutements différents ?

Bien qu'il s'agisse d'un aspect important de la question, nous laisserons de côté ici le choix de l'indicateur de résultat considéré pour comparer les centres : grossesses ou naissances vivantes ? Rapportées à une tentative, à une tentative et aux transferts d'embryons congelés associés ou aux tentatives successives d'un couple ? Cet article est consacré à deux questions communes à tous les indicateurs : comment tenir compte de l'incertitude liée au nombre de tentatives ? Comment tenir compte des recrutements différents des centres ?

Prise en compte du nombre de tentatives

La valeur observée (ou estimée) d'un taux de succès dans un centre d'AMP donné dépend, d'une part, de ce qu'on peut appeler son taux « réel » de succès et, d'autre part, de fluctuations dues au hasard. Hasard de ce que telle ou telle tentative a été comptabilisée

parce que le couple s'est présenté cette année et pas l'année précédente ou l'année suivante, hasard qu'une tentative donnée a conduit à un succès alors que, réalisée identiquement, elle aurait pu donner lieu à un échec. Les statistiques permettent de tenir compte de cette part de hasard en donnant, non pas un taux unique de succès, mais un intervalle (l'intervalle de confiance) qui a de très bonnes chances de contenir le taux réel. Cet intervalle est d'autant plus étroit que le nombre de tentatives est plus grand. Ainsi, 10 succès sur 50 tentatives ou 200 sur 1 000 représentent tous les deux 20 % de succès, mais les intervalles de confiance correspondants sont très différents, respectivement [10 % ; 34 %] et [18 % ; 23 %]. C'est ce qui est fait en Grande-Bretagne avec la publication des résultats de l'AMP sous forme de « League tables » (figure 1) [19]. Dans ce graphique, les traits verticaux représentent les intervalles de confiance. Cela veut dire, par exemple, que le taux de succès du centre 43, estimé à 12 %, doit être considéré comme compris quelque part entre 3 % et 25 %. Cela veut dire aussi qu'il faut se garder d'interpréter des écarts entre des centres dont les intervalles de confiance ont une zone de recouvrement importante. Par exemple, il n'y a aucune évidence qu'il y ait une réelle différence entre les centres 1 et 17, malgré des taux de succès estimés à 38 % et 18 %.

Toujours dans la figure 1, les traits horizontaux correspondent au taux de succès moyen (sur l'ensemble des centres) et à son intervalle de confiance. Ce dernier est bien sûr beaucoup plus étroit que les intervalles de confiance par centre car calculé sur plus de tentatives, mais sa fonction est la même que précédemment : il n'y a aucune évidence que les centres dont l'intervalle

Jean Bouyer

Directeur de recherche, Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations Inserm, Ined, université Paris-Sud

Penélope Troude

Assistante hospitalo-universitaire, Service de santé publique et économie de la santé, hôpital Lariboisière, université Denis Diderot



de confiance recoupe les traits horizontaux soient réellement différents de la moyenne. C'est le cas de la plupart des centres de la figure 1.

On voit donc que ce type de graphique, s'il est interprété correctement, permet de relativiser les comparaisons entre les valeurs observées entre les centres. Il donne cependant une impression de classement, puisque les centres figurent dans l'ordre de leur taux de succès, qui peut être très trompeuse. On a d'ailleurs montré que ce classement pouvait varier de façon assez importante d'une année à l'autre, même si rien d'autre que la date n'avait changé [38].

Le problème majeur est surtout que ces League tables ne tiennent pas compte des différences de recrutement des centres [37], qui peuvent correspondre à des facteurs pronostiques différents des couples traités.

Prise en compte du recrutement des centres

Nous allons présenter ici deux méthodes. La première consiste à définir une population de référence, identique pour chaque centre, sur laquelle les taux de succès sont calculés. La seconde recourt à des techniques statistiques plus sophistiquées pour calculer un taux de succès dit « ajusté sur les caractéristiques des couples pris en charge ».

Définir une population de référence

Puisque les caractéristiques des couples pris en charge peuvent avoir une influence sur le taux de succès et peuvent différer d'un centre à l'autre, une possibilité est de limiter le calcul des taux de succès et leurs comparaisons à une sous-population de couples ayant des caractéristiques homogènes [49]. L'objectif est de

pouvoir exclure au mieux les différences de recrutement comme explication à des différences de taux de succès.

Le principe général est résumé sur la figure 2 en se limitant à la prise en compte de l'âge des femmes. On voit bien qu'en restreignant l'étude à la bande horizontale, l'âge des femmes ne peut pas être invoqué comme cause de différences entre les centres (du moins si on admet que « 25-35 ans » représente une catégorie homogène quant aux chances de succès).

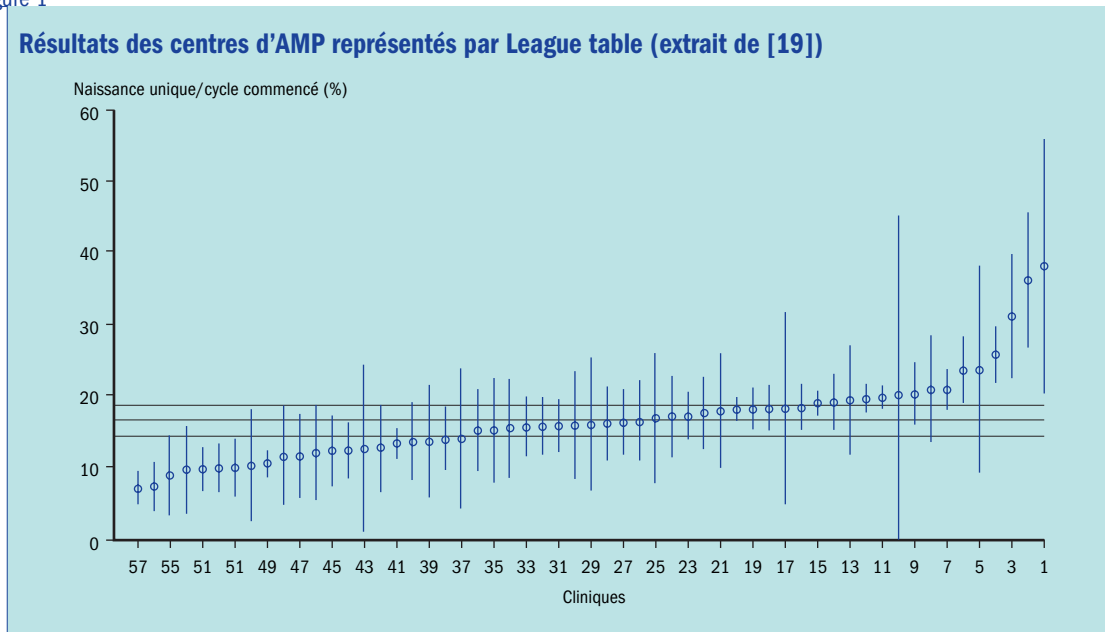
On peut bien sûr étendre ce procédé. Par exemple avec plusieurs catégories d'âge (et donc plusieurs populations de référence) comme le fait HFEA britannique (Human Fertilisation and Embryology Authority). Ou en définissant la population de référence par plusieurs caractéristiques : femmes de moins de 35 ans, dont c'est la première tentative, ayant un dosage de FSH « satisfaisant » et un BMI compris entre 19 et 35 [24].

Cette méthode a l'avantage d'être facile à mettre en œuvre, mais aussi à comprendre par un public non spécialisé. Elle ne demande pas de disposer des données individuelles des tentatives pour chaque centre. Elle a cependant l'inconvénient de ne prendre en compte que partiellement les différences de recrutement, notamment si la population de référence n'est pas assez homogène. Elle n'utilise de plus qu'une partie (éventuellement petite) de l'activité des centres, puisque toutes les tentatives ne faisant pas partie de la population de référence ne sont pas prises en compte.

Ajustement sur les caractéristiques des couples pris en charge

Le principe général est de calculer pour chaque centre un taux de succès (dit « ajusté ») qui est le taux de succès que

figure 1



devrait avoir ce centre si la distribution des caractéristiques des couples était la même que celle de l'ensemble des centres réunis. De cette façon, la part des différences de recrutement entre les centres dans la comparaison des taux de succès est « éliminée » autant que possible.

Sur le plan technique, il s'agit d'une standardisation indirecte, dont le principe est utilisé depuis longtemps pour comparer les taux de mortalité par cause entre les pays, en tenant compte du fait que les pays ont des structures d'âge et de répartition par sexe différentes.

Sur le plan pratique, cette méthode nécessite les données individuelles des tentatives et de leurs caractéristiques de façon à pouvoir déterminer (sur l'ensemble

des centres) les variables liées au succès ou ayant une pertinence clinique, et qui doivent donc intervenir dans le calcul du taux de succès ajusté. Cela peut être des caractéristiques des sujets (âge, état des trompes, Hormone folliculostimulante — FSH —, spermogramme...), des tentatives (antécédents de grossesses, rang, nombre d'ovocytes, d'embryons, fécondation *in vitro* avec micro-injection (ICSI)...), le niveau social, la consommation de tabac, l'IMC...

Les résultats obtenus peuvent être représentés par un graphique appelé « Funnel plot » (figure 3). Il est constitué d'une sorte d'entonnoir, autour du taux de succès moyen de l'ensemble des centres, dont les

figure 2

Comparaison des résultats des centres sur une population de référence (ici, les femmes de 25 à 35 ans)

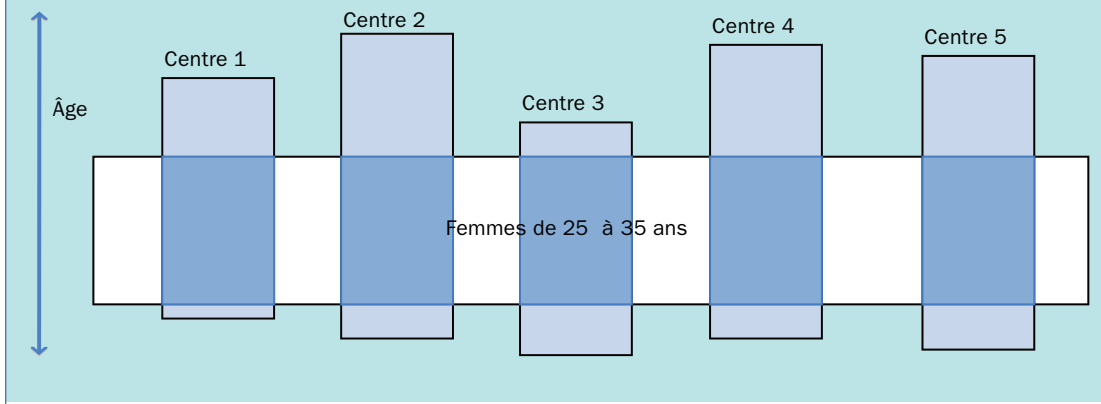
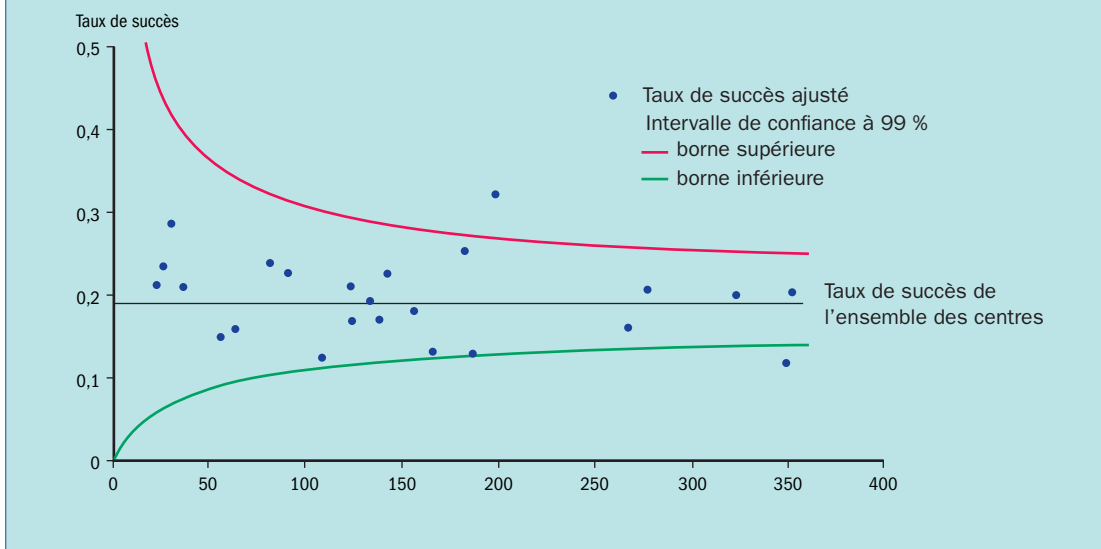


figure 3

Résultats des centres d'AMP représentés par Funnel plot





bornes inférieure et supérieure limitent une zone où les taux de succès des centres peuvent être considérés comme non différents de la moyenne. Les taux de succès (ajustés) de chaque centre sont représentés par des points sur le graphique permettant de détecter ceux qui ont des résultats « hors norme », de façon à entreprendre des études complémentaires pour en comprendre les raisons.

Cette méthode doit donc être comprise comme un outil de détection et non de « diagnostic ». La représentation graphique a par ailleurs l'avantage de ne pas proposer de façon évidente un classement entre les centres, dont on a vu la fragilité.

Comparaison entre pays


Les résultats de l'AMP sont régulièrement publiés au niveau européen [43] ou au niveau mondial [42]. La question de leurs comparaisons éventuelles se pose dans des termes similaires à ce qui a été dit plus haut. Il faut cependant ajouter que les différences entre pays, au-delà des différences de caractéristiques des couples pris en charge évoquées plus haut, se situent à d'autres niveaux liés aux conditions de prise en charge, d'accès aux soins, de législation (nombre d'embryons implantés, possibilité de congélation, utilisation de sperme de donneur...). Il paraît donc beaucoup plus difficile de tenir compte des différences de recrutement entre pays, même de niveau de développement économique comparable, et donc de comparer leur taux de succès en FIV. En ce sens, comparer, par exemple, les taux bruts de succès entre la France et d'autres pays (d'Europe ou d'Amérique du Nord) pour en tirer des enseignements sur la qualité relative de la prise en charge des couples paraît pour le moins périlleux.

Notons enfin que les données internationales sont collectées de façon agrégée (et non pas tentative par tentative) et sont publiées « brutes », sans tenir compte donc du recrutement des centres, ce qui ajoute aux réserves sur leurs comparaisons. Il est cependant envisagé que les données européennes soient fournies dans le futur par classe d'âge des femmes, ce qui peut faire évoluer les choses [43].

Conclusion

Il est donc possible de comparer les centres d'AMP entre eux, à condition d'utiliser des méthodes appropriées. La comparaison entre pays est plus difficile car un plus grand nombre de facteurs de différences, notamment socio-économiques et de législation, intervient. La méthode de la population de référence, même si elle n'est pas la meilleure, est un premier pas, particulièrement utile en l'absence de données individuelles. La méthode du taux ajusté et de sa représentation sur un graphique de type « Funnel plot » est préférable quand on dispose des données individuelles des tentatives et de leurs caractéristiques.

Dans tous les cas, la publication de résultats par centre demande de la pédagogie pour expliquer ce qui est fait, à l'image de la section « Comprendre les taux de succès des centres de FIV » du site internet de la HFEA (<http://www.hfea.gov.uk/fertility-clinics-success-rates.html>).

Enfin, même si cela n'a pas été discuté ici, il ne faut pas oublier l'importance du choix de l'indicateur de succès. En soulignant qu'il n'est pas nécessairement unique, car la notion de succès a plusieurs facettes. Retenir plusieurs indicateurs a par ailleurs l'avantage d'empêcher un classement simpliste et peu fiable entre les centres. 

Les enfants de l'AMP

Sylvie Epelboin

Gynécologue
responsable du
Centre d'assistance
médicale à la
procréation, Hôpital
Bichat, Paris

Tandis qu'en 1978 Louise Brown était la seule enfant née par fécondation *in vitro* (FIV) parmi les 128 000 000 enfants venus au monde cette année-là, actuellement, en France, près de 3 % des naissances, soit 1 sur 40, sont consécutives à une AMP. D'un fait divers qui souleva en son temps bien des passions, sans cesse renouvelées à chaque avancée technologique, les naissances par AMP sont donc devenues une réalité sociale. Modes de conception connus et admis du grand public, les procréations assistées sont cependant encore à l'origine de représentations fantasmagiques, de l'ordre paradoxal de l'excès, des dérives ou des manques, et les enfants qui en sont conçus encore bien souvent considérés comme « hors-norme », prodiges sélectionnés, ou victimes d'une technologie abusive. Les médias relaient l'information en misant sur le sensationnel, d'où l'intérêt fondamental d'études

scientifiques menées sur de larges cohortes d'enfants issus de la technique, portant sur leur santé néonatale, et leur développement.

La démarche de suivi des enfants n'a pas été immédiate après les débuts de la FIV, mais l'a été dès les premières ICSI en raison des interrogations suscitées par le caractère intrusif de la technique. Il existe plusieurs dizaines de milliers de publications sur l'AMP, plusieurs centaines de papiers fournissent des données sur les enfants à la naissance, mais moins d'une cinquantaine concernent l'évolution des enfants de plus de 2 ans.

Ces suivis sont extrêmement précieux pour l'évaluation des techniques, mais il faut souligner qu'ils nécessitent la collaboration des parents qui acceptent de s'enrôler dans des enquêtes par questionnaires, ou de soumettre leurs enfants à des examens itératifs, alors qu'ils pourraient souhaiter oublier le parcours d'infertilité qui fut le

leur, et ne pas particulariser leurs enfants. Par ailleurs, les études sont rarement en mesure de faire la part, dans l'étiologie des problématiques retrouvées, entre les facteurs prédisposants liés à l'infertilité parentale, les conséquences de la stimulation hormonale ou des techniques elles-mêmes, et les pathologies consécutives à la grossesse, au premier rang desquelles les grossesses multiples, les facteurs étant souvent intriqués. Il faut également évoquer les variations méthodologiques rencontrées dans les études de suivi d'enfants et entre elles, rendant difficile leur lisibilité, qu'elles soient prospectives ou rétrospectives, telles que la fiabilité de la population témoin, les critères d'appariement, la taille des cohortes, le pourcentage et la signification des perdus de vue, le type de tests utilisés, et la classification des anomalies. Faire la part des choses est ardu, mais l'identification des facteurs de risque et la lecture critique des travaux dans ce domaine répondent à la nécessité de disposer d'une information claire à délivrer aux couples candidats à l'AMP.

Les données périnatales

Les grossesses après AMP présentent de façon générale plus de complications que les grossesses naturelles, avec un risque augmenté de prématurité, de petit poids de naissance et de mortalité périnatale. Ce surrisque a longtemps été attribué aux seules grossesses multiples, qui engendrent par elles-mêmes plus de risques néonataux.

Plusieurs études récentes ont cependant mis en évidence un taux de prématurité et d'hypotrophie fœtales deux fois supérieur chez les singletons nés après FIV comparés à une conception naturelle, les opinions divergeant quant à imputer ce risque accru à la prise en charge en AMP ou à l'infertilité des parents. Il est à noter que dans la cohorte des enfants uniques, 10,4 % sont issus d'une grossesse gémellaire débutante, ce qui est spécifique des grossesses post-AMP et transferts multiples. Une étude de 2005 suggère, à partir du registre danois, une augmentation significative des risques néonataux dans cette population comparée aux enfants d'« emblée » uniques.

Aucune étude ne relève de différence significative dans les complications observées selon la technique initiale FIV et ICSI ou l'origine des spermatozoïdes utilisés.

En ce qui concerne la technique de congélation embryonnaire, les observations sont rassurantes. Plusieurs études récentes cas témoins sur de larges cohortes d'enfants concordent pour indiquer que la cryopréservation embryonnaire n'altère pas, au contraire, les paramètres de santé à la naissance, objectivant des taux de prématurité et d'hypotrophie identiques ou moindres.

L'impact des grossesses multiples sur la survenue de complications périnatales

L'AMP a eu, et a encore, une responsabilité importante dans la genèse de grossesses multiples. Cet impact

n'a été réalisé qu'avec retard. La griserie des premiers succès en FIV, l'impossibilité — jusqu'à la fin des années 1980 — de congeler les embryons surnuméraires n'ont pas immédiatement fait prendre la mesure de la gravité des complications générées par les grossesses multiples. La prise de conscience a bien sûr d'abord concerné les grossesses de haut rang — triples et plus — et leurs corollaires pour les enfants : prématurité souvent sévère, retard de croissance, débuts de vie en néonatalogie ou réanimation, handicaps séquellaires. Les complications des grossesses multiples concernent cependant également 2 à 5 fois plus fréquemment les jumeaux que les enfants uniques, et représentent actuellement encore la majorité des risques des naissances après AMP, identiques après FIV ou ICSI, écrasant le rôle de la technique [15].

Dans certains pays néanmoins, au nom du rendement, de la charge financière imputée aux couples réalisant une AMP, le transfert facile de 3 embryons ou plus est encore pratique courante — et ce dans des pays où les infrastructures permettant la prise en charge obstétricale et néonatale des naissances multiples n'est pas toujours optimale. En Europe, si le nombre d'embryons transférés a drastiquement diminué, ce n'est qu'au début des années 2000 que la réflexion a porté sur les conséquences des grossesses gémellaires. Certains pays ont inscrit dans leur réglementation le transfert sélectif d'embryon unique chez les couples dont la femme est jeune et le pronostic optimiste. En France, la prise de risque de grossesse gémellaire par le transfert de 2 embryons subsiste encore, dans le souci, pour les professionnels, de maintenir les résultats, et sous la fréquente pression des couples dont les arguments dominants sont la crainte de perte de chances, le désir de rattrapage du temps perdu, la considération de la grossesse gémellaire comme banale — 1/80 dans la population générale —, dans la méconnaissance de l'augmentation des complications pour la mère et l'enfant.

Malformations et anomalies congénitales

C'est dans ce domaine sensible que les variations méthodologiques des études revêtent la plus grande importance et sont susceptibles de générer des conclusions contradictoires. Ainsi en est-il du mode de recueil (dossier pédiatrique ou questionnaire parental), de la classification de la pathologie (il existe plusieurs types de registres de malformations sans standardisation dans les définitions), de la date de recueil (post-natal immédiat ou suivi évolutif), de la prise en compte ou non des malformations ou anomalies congénitales détectées en anténatal et ayant conduit à une interruption médicale de grossesse (IMG). À titre d'exemple, la ré-analyse par une équipe de généticiens australiens d'une des premières études belges sur les malformations après ICSI faisait passer le taux de malformations majeures de 3,3 % à 7,4 %.

En outre, le suivi obstétrical et la conduite du diagnostic anténatal ne répondent pas toujours aux mêmes règles,



L'assistance médicale à la procréation

selon que la conception a été ou non médicalisée. Une attention particulière portée à ces grossesses a souvent pu générer des diagnostics qui, hors autre signe d'appel, n'auraient pas été autrement portés.

Tous les travaux doivent faire l'objet de lectures critiques

La problématique particulière de l'ICSI est doublement liée à l'indication (infertilité de l'homme) et à la technique de micro-injection de l'ovule. Les perturbations spermatiques sont en lien avec une fréquence accrue d'anomalies chromosomiques, ou de micro-délétions du Y. Cependant, la population d'hommes ayant recours à l'ICSI est hétérogène, selon que la pathologie spermatique est d'origine endocrine, génétique, toxique, infectieuse ou autre. Des données contradictoires ont été publiées, la plupart des études allant cependant dans le sens d'une augmentation des taux de malformations congénitales par rapport à la population générale, sans différence entre la FIV et l'ICSI ou la congélation embryonnaire. Les anomalies plus particulièrement observées touchent le système cardio-vasculaire, urogénital ou musculo-squelettique [21].

Plusieurs études portant spécifiquement sur le risque lié à l'origine spermatique, quand l'ICSI est pratiquée avec des spermatozoïdes prélevés dans l'épididyme ou le testicule, ne retrouvent pas d'augmentation du taux de malformations, sauf en ce qui concerne l'hypospadias.

Risques épigénétiques

Des données rétrospectives ont suggéré que l'AMP était associée à une survenue plus fréquente de maladies rares touchant les gènes soumis à empreinte parentale, comme les syndromes de Beckwith-Wiedemann (BWS), Willi-Prader ou de Silver-Russel. Ces études, fondées sur des registres, à partir de questionnaires envoyés à des familles d'enfants atteints, comportent des biais d'analyse. L'ensemble des travaux rapportent pour le BWS un risque 4 à 9 fois plus élevé chez les enfants conçus par AMP. Ces résultats, à confirmer, suggèrent que les techniques seraient susceptibles d'altérer les mécanismes de régulation des gènes.

Développement staturo-pondéral et psychomoteur

La récente méta-analyse de Ludwig constitue, entre autres, une revue de l'ensemble des études avec cas contrôle sur le développement des enfants issus de l'AMP [35].

L'immense majorité des études confirment la normalité de leur développement staturo-pondéral jusqu'à la puberté. Bien que les données soient encore en nombre limité, la puberté semble se dérouler sans particularité, à la fois chez les filles et les garçons.

Les premières données concernant le développement psychomoteur ont été alarmistes, dans le sens d'un risque accru d'infirmité motrice cérébrale, ce risque disparaissant néanmoins après ajustement sur les grossesses multiples et la prématurité. Des contradictions

ont émergé au fil du temps dans des travaux méthodologiquement proches : une étude rétrospective suédoise portant sur 5 680 enfants après FIV-ICSI appariés à des enfants conçus naturellement décrit une augmentation des séquelles neurologiques, même chez les singletons, tandis qu'une étude contemporaine menée au Danemark affirme l'absence de risque de séquelles neurologiques pour les enfants FIV-ICSI à 7 ans, même issus de grossesse gémellaire !

Les observations alarmantes n'ont pas été confirmées par la suite et il semble que les développements tant comportemental (étudié jusqu'à l'âge de 8 ans) que mental (étudié jusqu'à l'âge de 5 ans) ne diffèrent pas chez ces enfants de ceux des enfants naturels. De même, les tests de QI à l'âge de 5 ans ne sont pas différents entre les enfants conçus par FIV, ICSI ou conception naturelle

Pathologies médicales et chirurgicales

Aucune des études ne trouve de problème de santé spécifique à 5 ans ni d'augmentation de problèmes de vision ou d'audition [11]. Quelques études détaillent cependant un surcroît d'hospitalisations de la petite enfance. Aucune pathologie chronique n'émerge. Sur le plan chirurgical, on note seulement une fréquence accrue des interventions mineures ou à prédominance génito-urinaires chez les garçons jusqu'à 5 ans.

Cancer

Une méta-analyse effectuée en 2007 avait exclu l'association entre fréquence élevée de cancer chez l'enfant et l'AMP. Quelques études ont néanmoins rapporté une incidence accrue de rétinoblastome (x 5) chez les enfants conçus par FIV ou ICSI, posant la question de son origine épigénétique. Une étude suédoise récente rassemblant 26 692 enfants nés entre 1982 et 2005 a également observé un risque modérément augmenté de cancer chez les enfants conçus par AMP. Il s'agissait principalement de cancers hématologiques, de tumeurs de l'œil ou du système nerveux central. Les auteurs insistent sur la nécessité de confirmer ces constatations par d'autres études [27].

Conclusion

Les enfants issus de l'AMP forment désormais une population mondiale conséquente. Une des difficultés de l'évaluation de leur santé réside dans le fait qu'il est difficile d'étudier un facteur isolément, et que de nombreux facteurs confondants peuvent fausser les conclusions.

La FIV et l'ICSI génèrent une augmentation des pathologies néonatales — prématurité, hypotrophie —, y compris, quoique de façon modérée, chez les enfants uniques, mais il faut retenir la responsabilité majeure des naissances multiples dans les pathologies et leurs séquelles sur la santé ultérieure des enfants.

Aucune étude n'incrimine plus l'ICSI que la FIV dans la survenue d'anomalies de la santé et du développement

des enfants, contrairement aux craintes initiales. L'origine des spermatozoïdes n'est facteur d'aucune spécificité. La congélation embryonnaire n'est pas à l'origine de perturbation de la santé néonatale.

L'analyse du taux de malformations dans la littérature est extrêmement délicate en raison de variations méthodologiques importantes et de défaut de population témoin répondant au même suivi. La tendance qui se dégage des études va cependant vers un taux de malformations majeures augmenté, principalement lié à des malformations urogénitales et aux cardiopathies. Il existe également un excès de syndromes génétiques rares, secondaires à des phénomènes épigénétiques, comme le BWS et le rétinoblastome.

Les données actuelles concernant la santé et le développement staturo-pondéral et psychomoteur des enfants nés après AMP sont rassurantes. Les données concernant la puberté sont encore rares mais rassurantes, rien n'est par contre connu sur la fertilité de cette génération née de parents infertiles. Concernant les cancers, il n'y a pas à ce jour de risque global formellement identifié, même si des études récentes nous incitent à la vigilance.

La poursuite des suivis de cohortes d'enfants semble nécessaire, mais justifie d'une attention particulière vis-à-vis du retentissement possible sur la vie des familles concernées. ○

AMP Vigilance en France : objectifs, missions et résultats

La vigilance relative à l'assistance médicale à la procréation (AMP Vigilance) est une vigilance récente dont la mise en place a été demandée par le législateur au travers de la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique et sa mise en œuvre confiée à l'Agence de la biomédecine. Les dispositions réglementaires prises ultérieurement au regard de la loi ont également intégré les exigences européennes en matière de notification des effets et incidents indésirables graves établies dans les directives 2004/23 et 2006/86 (cf. encadré). Cette nouvelle vigilance s'inscrit dans le cadre de l'exercice des prérogatives régaliennes concernant la sécurité des patients, précisément dans le champ de la veille et de la sécurité sanitaire appliquées à l'assistance médicale à la procréation (AMP). Il doit être souligné le choix de confier cette vigilance à l'Agence de la biomédecine, agence sanitaire mise en place en 2005, qui d'une part a pour missions d'améliorer la qualité et la sécurité sanitaire dans ses domaines de compétences, d'autre part ne dispose d'aucun pouvoir direct de police sanitaire à l'instar notamment de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) ou des agences régionales de santé (ARS). Le dispositif ainsi créé doit contribuer à améliorer la sécurité des patients et des couples qui ont recours à une activité qui a représenté, pour l'année 2008, 121 515 tentatives regroupant différentes techniques (inséminations, fécondations *in vitro* et transferts d'embryons) et permis la naissance de plus de 20 000 enfants pour cette même année [4].

Dispositif

Le dispositif d'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. Son périmètre porte sur les éléments du corps humain concernés mais également les pratiques liées à l'utilisation de ces éléments dans le cadre de l'AMP. Le dispositif ainsi que l'obligation de signalement sont définis législativement et réglementairement (cf. encadré p. 56).

Le dispositif national est construit selon deux niveaux (figure 1) :

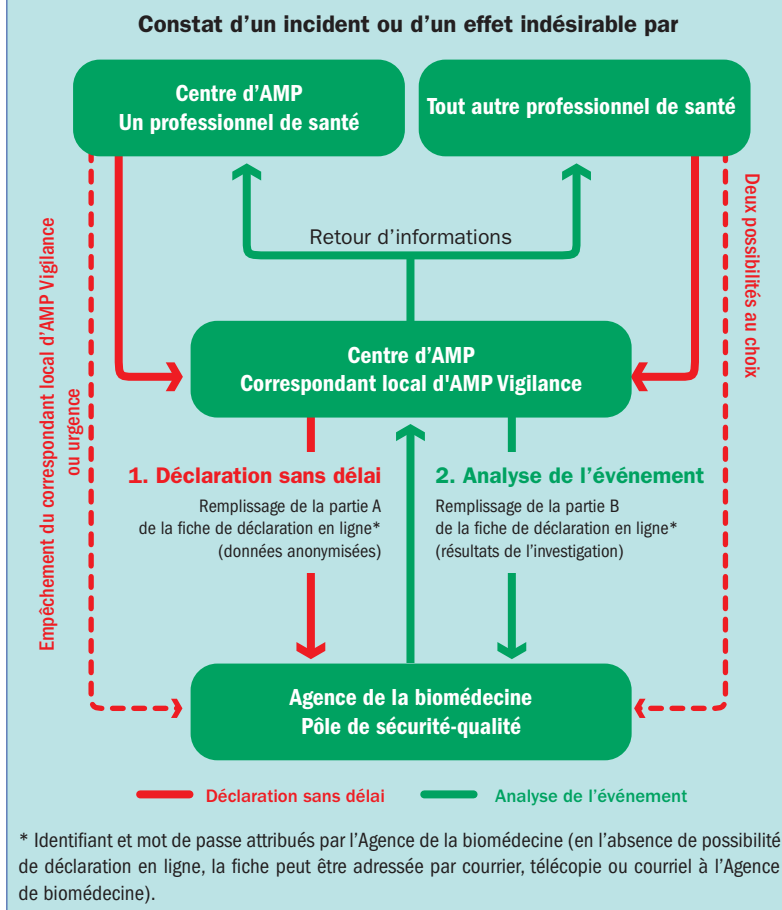
- Un niveau local représenté par les centres cliniques et/ou biologiques ayant une activité d'AMP. En 2008, 105 centres clinico-biologiques et 108 laboratoires étaient autorisés à pratiquer une ou plusieurs activités d'AMP. Chaque centre a l'obligation de désigner un correspondant local d'AMP Vigilance (CLA) qui remplit le rôle de déclarant et assure la mise en œuvre interne du dispositif au niveau du centre (cf. encadré). Au niveau local, c'est un acteur clé du dispositif car il déclare sans délai à l'Agence de la biomédecine tout incident ou effet indésirable, coordonne les investigations et les alertes en lien avec les autres professionnels — cliniciens et biologistes —, organise la gestion locale des informations recueillies, conduit les investigations nécessaires et communique, si besoin, avec les autres correspondants des vigilances sanitaires concernés. Il est également l'interlocuteur privilégié du niveau national, destinataire d'alertes descendantes ou dans le cadre d'investigations ou d'enquêtes consécutives aux déclarations.

- Un niveau national représenté par l'Agence de la biomédecine qui est destinataire de toutes les déclarations d'incidents et effets indésirables, des résultats

Hervé Creusvaux
Gaëlle Lemardeley
Ann Pariente-Khayat
Agence
de la biomédecine

figure 1

Organisation du circuit de déclaration d'un incident ou effet indésirable ayant trait aux activités d'AMP en France



des investigations, des conclusions et des mesures correctives ou préventives mises en place. L'Agence de la biomédecine évalue les informations reçues et le cas échéant alerte les autres CLAs, ainsi que les responsables nationaux des autres systèmes de vigilance concernés (matériovigilance, biovigilance, etc.). Le pilotage national du dispositif prévoit que l'Agence de la biomédecine s'appuie sur une instance composée d'experts pluridisciplinaires et d'institutionnels, la Commission nationale du dispositif de vigilance relatif à l'AMP. Celle-ci est compétente pour donner un avis sur le bilan des informations recueillies dans le cadre de ce dispositif, de proposer la réalisation d'enquêtes et d'études et d'en évaluer les résultats, de donner un avis sur les mesures prises ou à prendre afin d'éviter que les incidents ou effets indésirables ne se reproduisent. Cette commission a aussi pour mission d'adopter le rapport annuel du dispositif d'AMP Vigilance préparé par l'Agence de la biomédecine. Enfin, à la demande du ministre chargé de la Santé, elle peut émettre un

avis sur toute question ayant trait au domaine de sa compétence. Chaque année, l'Agence de la biomédecine est tenue d'adresser un rapport portant sur le dispositif d'AMP Vigilance au ministre de la Santé ainsi qu'à la Commission européenne.

Gestion des déclarations

Chaque CLA, mais également tout professionnel qui en a connaissance, est tenu de déclarer sans délai auprès de l'Agence de la biomédecine la survenue de tout incident ou effet indésirable survenant dans le champ de l'AMP. La déclaration se fait en utilisant un formulaire standardisé téléchargeable¹. Les informations recueillies lors de la phase de déclaration précoce de l'incident ou effet indésirable sont secondairement complétées par les investigations et les actions menées localement. Depuis 2010, l'Agence de la biomédecine a développé en lien avec les CLAs un outil sécurisé de déclaration en ligne utilisant un portail sécurisé via internet. Cet outil permet de faciliter les déclarations par les professionnels, mais aussi d'en améliorer l'exploitation par l'Agence de la biomédecine : réalisation d'analyses, de tableaux de bord, de rapports et de rétro-informations. Au niveau national, l'Agence de la biomédecine est destinataire de l'ensemble des déclarations. Elle évalue les informations recueillies en s'appuyant sur un réseau interne et externe d'experts. En relation avec le(s) CLA(s), elle intervient dans la conduite des investigations, alerte si besoin les acteurs concernés du dispositif, les autres vigilances sanitaires, le ministère de la Santé, les États membres de l'Union européenne (UE).

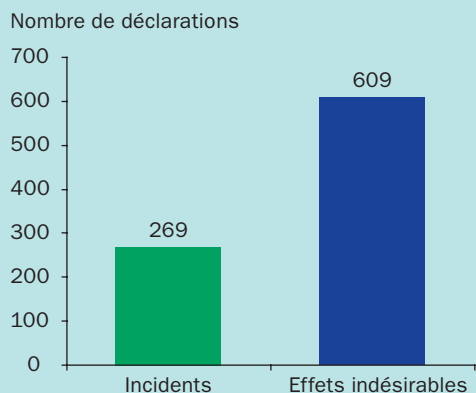
Résultats

Après une phase de mise en place et d'ajustement du dispositif, celui-ci est maintenant pleinement opérationnel. À ce jour, 92 % des centres ont désigné leur CLA. Entre février 2007 et décembre 2010, l'Agence de la biomédecine a été destinataire de 855 déclarations correspondant à 269 incidents et 609 effets indésirables (figure 2). Soixante-dix-sept pour cent d'entre eux ont été qualifiés comme graves. Leur nombre annuel est en augmentation régulière. Par ordre de fréquence, ce sont les effets indésirables liés à la stimulation ovarienne qui ont occasionné le plus de déclarations (n = 480, 55 % ; figure 3). Parmi eux, on distingue les hyperstimulations ovariennes sévères (HSOS) ayant entraîné une hospitalisation de plus de 24 heures (n = 361), les erreurs ou anomalies de traitement de la stimulation ovarienne (n = 31), les complications à type d'accidents thrombo-emboliques (n = 18) — dont certaines liées à l'HSOS — et les autres effets relatifs à la stimulation (torsions d'annexes, hyperstimulations ovariennes sans hospitalisation, réactions allergiques etc. ; n = 70). Les événements médicaux associés au traitement lors de l'AMP représentent 156 (18 %) déclarations : il s'agit majoritairement d'effets indésirables liés à l'acte invasif

1. <http://www.biomedecine.fr>

figure 2

Nombre d'incidents et effets indésirables en AMP déclarés à l'Agence de la biomédecine entre février 2007^a et décembre 2010 (n = 878)



a. Année 2007 incomplète (phase test du dispositif)

à type de complications infectieuses, anesthésiques et hémorragiques. Cent vingt-sept incidents (15 %) ont entraîné la perte ou la destruction accidentelle de gamètes ou d'embryons. Ces incidents peuvent être en relation avec une défectuosité de matériel (équipements frigorifiques, milieux de culture, paillettes, mallettes de transport), à un défaut de traçabilité au cours du processus de recueil ou de préparation, à une procédure inadaptée (conservation, décongélation, transport) ou parfois à une erreur organisationnelle et/ou humaine. Seize (2 %) déclarations sont en lien

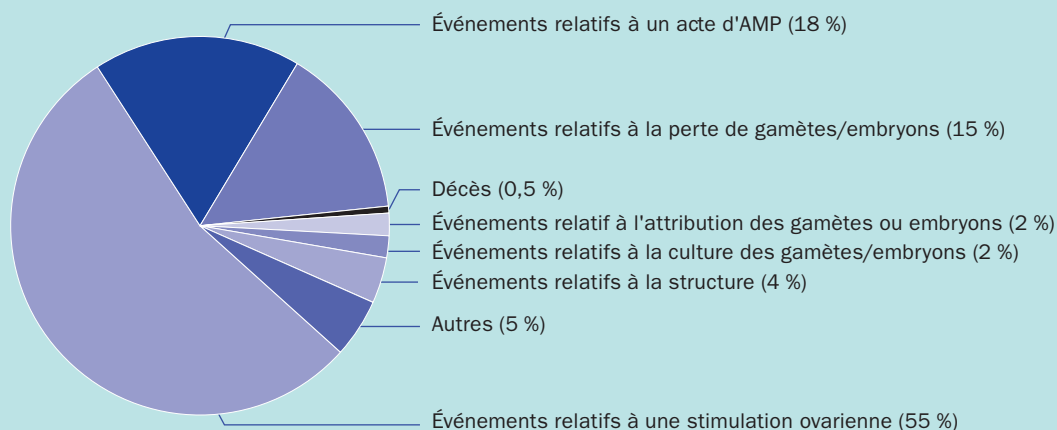
avec une erreur d'identification et/ou d'attribution des gamètes ou d'embryons, 18 (2 %) déclarations sont liées à des incidents survenus lors des cultures de gamètes et d'embryons (contamination des milieux, anomalies de développement, pollution environnementale, etc.). Enfin, quatre (0,5 %) décès non directement liés au traitement de l'AMP ont été déclarés : deux dissections aortiques survenues précocement en *post-partum* chez des femmes atteintes d'un syndrome de Turner, un décès lié à un infarctus cérébral survenu sept jours après le transfert d'embryon, et un décès lié à une hémorragie compliquée de la délivrance.

Discussion

Au-delà du caractère grave voire dramatique de certains incidents et effets indésirables, ces premiers résultats permettent de réaliser un retour d'expérience qui doit concourir à l'amélioration de la qualité des pratiques et des soins et de la sécurité des patients. Il faut rappeler que l'objet d'un système de vigilance, à la différence d'un système de surveillance épidémiologique, donne une image plus ou moins déformée et non exhaustive de la réalité dont il faut tenir compte. Néanmoins, après trois années, ce bilan permet déjà de confirmer les bénéfices attendus de tout système de vigilance. En premier lieu, l'apprentissage par l'erreur. Selon des critères liés à la gravité ou à la fréquence observées, en tenant compte de leur caractère inattendu, les incidents et effets indésirables sont évalués et analysés avec un groupe d'experts externes mis en place par l'Agence de la biomédecine. Au-delà des bénéfices liés à leurs compétences spécifiques, ces experts, professionnels très impliqués, sont à leur tour des relais d'information auprès de leurs confrères, cliniciens et biologistes, que ce soit au sein de réunions ou de

figure 3

Distribution des incidents et effets indésirables en AMP Vigilance selon leur typologie, entre février 2007 et décembre 2010 (n = 878^a)



a. Plusieurs typologies possibles pour une déclaration.



L'assistance médicale à la procréation

congrès scientifiques, de forums ou au sein de réseaux professionnels d'échanges d'information. Par ailleurs, des réunions avec les CLAs au niveau régional, interrégional ou national sont organisées ou soutenues par l'Agence de la biomédecine afin de développer cette culture du partage de l'expérience, ce qui permet des échanges enrichissants de modes opératoires, de solutions mises en place localement, mais également de dédramatiser certaines situations d'échec ou de faillibilité, et au final d'améliorer positivement la culture de la déclaration et l'adhésion au dispositif. L'Agence de la biomédecine rédige un rapport annuel téléchargeable² destiné au ministre en charge de la santé et à l'UE. La déclaration des incidents et des effets indésirables peut occasionner le déclenchement d'alertes d'envergure nationale qui a

2. <http://www.biomedecine.fr>

par exemple permis, en lien avec l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, de remédier à des non-conformités de matériel de congélation, de retirer des lots de milieux contaminés, de mettre en place la traçabilité de certaines aiguilles de ponction ovocytaire, de sensibiliser les équipes médicales vis-à-vis de la mise en place obligatoire de la check-list avant toute intervention au bloc opératoire. La déclaration des incidents et des effets indésirables permet également de détecter certaines tendances observées et d'initier des actions visant à prévenir ou à réduire leur gravité. La fréquence et la sévérité de nombreux syndromes d'hyperstimulation ovarienne ont conduit l'Agence de la biomédecine à développer, avec les sociétés savantes concernées, un référentiel d'autoévaluation spécifique qui pourra prochainement être utilisé par les professionnels des centres et répondre à l'obligation des médecins

Lois et textes réglementaires encadrant le dispositif de vigilance dans le champ de l'AMP

● **Loi n° 2004-800 du 6 août 2004** relative à la bioéthique [Code de la santé publique (CSP)].

« Art. 1418-1. L'Agence de la biomédecine est un établissement public administratif de l'État, placé sous la tutelle du ministre chargé de la Santé. Elle est compétente dans les domaines de la greffe, de la reproduction, de l'embryologie et de la génétique humaines. Elle a notamment pour missions : [...]

– de promouvoir la qualité et la sécurité sanitaires, ainsi que la recherche médicale et scientifique, pour les activités relevant de sa compétence ;

– elle évalue notamment les conséquences éventuelles de l'assistance médicale à la procréation sur la santé des personnes qui y ont recours et sur celle des enfants qui en sont issus ; elle met également en œuvre, dans ce domaine, un dispositif de vigilance en matière d'activités cliniques et biologiques ».

« Art. L. 1211-7. Doivent être mis en œuvre des systèmes de vigilance portant sur les éléments et produits du corps humain, les produits, autres que les médicaments, qui en dérivent, les dispositifs médicaux les incorporant, ainsi que les produits thérapeutiques annexes en contact avec ces éléments et produits. »

● **Décret n° 2008-588 du 19 juin 2008** transposant en matière de don de gamètes et d'assistance médicale à la procréation la directive 2006/86 de la Commission européenne du 24 octobre 2006 portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004.

Il précise l'organisation et la mise en œuvre générale du dispositif d'AMP Vigilance. Il établit l'obligation de signalement de tout incident et effet indésirable liés ou susceptible d'être liés aux activités liées aux gamètes, tissus germinaux et embryons. Cette obligation s'impose à tout professionnel exerçant dans un centre d'AMP,

mais aussi à ceux exerçant en dehors des centres. Il précise le rôle des acteurs concernés : les correspondants locaux du dispositif d'AMP Vigilance, l'Agence de la biomédecine, la Commission nationale du dispositif de vigilance relatif à l'AMP.

Il définit les notions d'incidents et d'effets indésirables ainsi que leur caractère de gravité.

● **Arrêté du 18 décembre 2008** fixant les éléments d'information relatifs au signalement d'un incident ou d'un effet indésirable dans le cadre du dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation.

Cet arrêté définit les éléments d'information qui sont transmis par le correspondant local d'AMP Vigilance à l'Agence de la biomédecine dans le cadre d'un signalement. Ces éléments d'information sont recueillis à l'aide d'un formulaire de déclaration d'incident ou d'effet indésirable téléchargeable.

● **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.


Ces 2 arrêtés listent les membres de la Commission nationale d'AMP Vigilance, dont la présidente et le vice-président.

● **Arrêté du 3 août 2010** modifiant l'arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation. Il rappelle le dispositif de l'AMP Vigilance et son intégration aux activités d'AMP. ○

de s'engager dans une démarche d'évaluation des pratiques professionnelles³. Le signalement du décès de deux jeunes femmes atteintes du syndrome de Turner ayant eu recours à une AMP a motivé la mise en place d'un groupe de travail pluridisciplinaire qui a élaboré des recommandations portant sur la prise en charge, l'information et le suivi de ces femmes susceptibles d'être enceintes après un traitement d'AMP [18]. À partir des déclarations recueillies par le dispositif, la prise de connaissance et les échanges qui se sont engagés avec et entre les professionnels de l'AMP est tout à fait conforme aux principes et aux objectifs du signalement des événements indésirables définis par l'Institute of Medicine et rappelés par L. Leape [26, 47]. La réussite d'un système de vigilance sanitaire reste étroitement liée à la rétro-information et

aux bénéfiques que les professionnels peuvent en retirer dans le cadre de l'exercice de leur pratique.

Conclusion

Après trois années de mise en place, le dispositif de vigilance relative à l'AMP permet de présenter un bilan globalement positif. Grâce aux déclarations des professionnels, il a déjà été possible d'engager ou d'initier des actions concrètes qui contribuent, de différentes façons, à améliorer la sécurité des patients. Le plus grand bénéfice se trouve peut-être dans la sensibilisation et l'adhésion des professionnels à un système de déclaration obligatoire qui permet d'améliorer la qualité et la sécurité de la prise en charge des couples et des patients. Il appartient à l'Agence de la biomédecine et aux professionnels de poursuivre cet effort qui, fondé sur le respect et la confiance mutuels, doit concourir à une meilleure qualité de la prise en charge et de la sécurité des patients. 

3. Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. Code de la santé publique, article L.4133-1.

Vigilance et surveillance des produits d'origine humaine : développer une approche commune au sein de l'Union européenne

La directive européenne 2004-23 et ses deux directives d'application 2006-17 et 2006-86 disposent que chaque état membre désigne une autorité compétente en charge de la régulation des activités de transplantation de tissus et cellules et d'assistance médicale à la procréation (AMP). Parmi les exigences des directives, le système de vigilance et de surveillance de ces activités en représente un des éléments clés, qui doit être mis en place dans chaque état membre, intégrant les signalements et les investigations relatifs aux incidents et effets indésirables graves.

Les études menées par la Direction générale de la santé et de la protection des consommateurs (DG Sanco) de la Commission européenne, présentées lors des réunions des autorités compétentes, indiquent que de nombreux états membres sont en cours de désignation de nouvelles autorités compétentes et que la plupart d'entre eux mettent en place un nouveau système de vigilance spécifique pour ce domaine d'activité. Cela a été confirmé au cours du projet européen Eustite (European Union Standards and Training in the Inspection of Tissue Establishments). Le projet Eustite a montré, en 2007, que seuls deux états membres, la France et le Royaume-Uni, disposaient de systèmes de vigilance bien avancés. Les autres états membres cherchaient soit à adapter des systèmes apparentés soit à développer un nouveau système. La vigilance

dans ce domaine s'avère particulièrement complexe du fait de l'étendue de son champ d'application, de l'importance des importations dans les différents états membres à partir de pays tiers, des échanges entre États membres et des interactions entre acteurs des secteurs public et privé.

Les acquis du projet Eustite

Projet européen de 3 ans financé par l'Union européenne, Eustite avait pour mission de promouvoir des standards dans le champ de l'inspection et des vigilances au sein de l'Union européenne. Ont ainsi été proposés fin 2009 un guide d'inspection, des outils de vigilance et un système de formation spécifique pour les inspecteurs des autorités compétentes. Les outils de vigilance comprennent l'établissement de critères de signalement des incidents indésirables graves, une échelle de gravité des effets indésirables graves (avec un guide d'aide à la déclaration), une grille d'imputabilité et un système de graduation du risque pour les incidents et effets indésirables graves.

Testés pendant un an au sein de 20 États membres, les outils ont été évalués sur plus de 300 signalements d'incidents et effets indésirables graves. À la suite de cette phase-test, quelques améliorations ont été apportées aux outils Eustite qui sont, maintenant, utilisés dans de nombreux états membres. Dans les conclusions

Deirdre Fehily

Italian National Transplant Centre, CNT

Patrick Costello

Irish Medicines Board, IMB

Hervé Creusvaux

Agence de la biomédecine

Gregorio Garrido

Spanish National Transplant Centre, ONT

Luc Noel

Organisation mondiale de la santé, OMS

Chris O'Toole

Human Fertilisation and embryology, HFEA

Mike Smith

Donor Action, DA

Imogen Swann

Human Tissue Authority, HTA

Fewzi Teskrat

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Izabela Uhrynowska-Tyszkiewicz

Krajowe Centrum Bankowania Tkanek i Komorek, KCBIK

Alessandro

Nanni Costa

Italian National Transplant Centre, CNT



L'assistance médicale à la procréation

d'Eustite, il est clairement indiqué que la mise en place d'un système de vigilance performant nécessite encore un travail considérable. Différents points n'ayant pas été développés dans le cadre d'Eustite forment les bases d'un nouveau projet Vigilance and Surveillance of Substances of Human Origin (SOHO V & S) également financé pour 3 ans par l'Union européenne (UE) et lancé en mars 2010.

Les objectifs du projet SOHO V & S

Le projet vise à développer une vue partagée des modalités et des conditions de signalement et de traitement des incidents et effets indésirables graves dans le cadre des activités de don de tissus et cellules. L'objectif est d'harmoniser la terminologie, les documents et de trouver un consensus sur les modalités d'échange d'informations entre les états membres, la Commission européenne et les pays tiers.

L'équipe SOHO V & S

Comme pour le projet Eustite, la coordination générale du projet SOHO V & S est assurée par le CNT. Un comité de pilotage¹ a été mis en place et un grand nombre de collaborateurs participe au projet, incluant les principales sociétés savantes européennes concernées. L'implication de l'OMS et de nombreux collaborateurs extérieurs à l'UE garantit la bonne adéquation des guides produits à la réalité et aux besoins internationaux, tenant compte des nombreux échanges de tissus et cellules à usage thérapeutique entre les pays. Il est ainsi prévu que la HTA, agence britannique en charge de la régulation des tissus, ait en charge la diffusion des informations concernant le projet et que la fondation «Donneur Action» assure l'évaluation du projet. Une conférence finale de clôture du projet est planifiée au Royaume-Uni en 2012.

Vigilance en AMP

Bien que les gamètes et les embryons soient inclus dans le champ des directives européennes, les définitions et les outils développés dans le cadre d'Eustite se sont révélés difficilement applicables au champ spécifique de l'AMP. Les règles de signalement sont interprétées différemment selon les pays. La définition des incidents et effets indésirables est limitée à des situations qui conduisent ou pourraient conduire à «*la transmission d'une maladie infectieuse, au décès ou à la mise en jeu du pronostic vital, à la survenue d'un handicap, à une prolongation d'hospitalisation ou de morbidité*». Cette définition ne tient pas compte des incidents qui entraînent une perte de chance de grossesse liée à la perte de gamètes ou d'embryons. Les spécificités de l'AMP du fait des caractéristiques des «produits humains» concernés ou des patients impliqués (couples), imposent d'adapter ou d'améliorer les acquis d'Eustite. Au sein du projet SOHO V & S, un groupe de travail piloté par l'Agence

1. CNT (Italie), DA (Belgique), IMB (Irlande), ONT (Espagne), ABM (France), AFSSaPS (France), KCBTiK (Pologne), HFEA (Royaume-Uni), HTA (Royaume-Uni), OMS (Suisse).

de la biomédecine traite cette problématique, avec la participation active de l'European society of human reproduction and embryology (ESHRE). Le groupe de travail modifie les outils de vigilance développés par Eustite pour les rendre plus pertinents au regard des activités d'AMP et prépare un guide de vigilance en AMP au sein de l'UE.

Activités illégales et frauduleuses

La plupart des autorités compétentes ont jusqu'ici orienté leurs efforts vers l'implémentation des exigences réglementaires requises par les directives européennes, comme l'inspection, les autorisations et la vigilance. Toutefois, dans les situations où une activité illégale ou frauduleuse est suspectée, beaucoup manquent d'expérience et de procédures pour mener une investigation pertinente. Un groupe de travail spécifique piloté par l'Afssaps est ainsi en charge de collecter des cas réels rencontrés et investigués par les états membres. Un guide intégrant des outils et des recommandations sera élaboré afin d'aider les états membres dans ces situations particulières.

Guide de signalement et d'investigation

La nécessité de disposer d'un guide commun d'investigation des incidents et effets indésirables a été identifiée dès la réalisation du projet Eustite. À partir d'un travail plus global conduit par le CNT et l'OMS et en lien avec SOHO V & S, un tel guide pour conduire les investigations va être développé. Parallèlement, un groupe de travail piloté par le partenaire polonais est chargé d'explorer le rôle critique des établissements dans l'établissement de la traçabilité des dons et dans la détection, l'investigation et le signalement des incidents et effets indésirables au niveau de l'application clinique.

Formation

Au cours de la dernière partie du projet (3^e année), l'IMB pilotera un groupe de travail en vue d'organiser la formation concernant l'ensemble des guides et outils développés au cours du projet SOHO V & S. La formation s'appuiera sur l'expérience acquise par Eustite dans la formation des inspecteurs intégrant e-learning et module résidentiel.

Conclusions

Un système performant de vigilance joue un rôle essentiel dans l'amélioration de la sécurité d'utilisation des tissus et cellules à usage thérapeutique. Dans certains cas, ce système facilite l'intervention rapide de professionnels ou d'institutionnels et permet de prévenir la survenue d'autres incidents ou d'effets indésirables. De façon générale, le système permet le partage des informations et soutient les actions d'amélioration des systèmes et des procédures en place pour le bénéfice des donneurs et des patients. Le projet SOHO V & S a pour but d'optimiser cet apprentissage au travers une collaboration internationale entre institutionnels et professionnels. ☉

Fehily D., Delvecchio C., di Ciaccio P., Ferraro C. et al. «The Eustite Project : Working Towards Harmonised Implementation of European Regulation of Tissues and Cells. Organs». *Tissues and Cells*, 2007, n° 1 : p. 33-38.

Fehily D. «Collaboration on Inspection of Cell Therapy and Tissue Facilities in Europe : the Eustite Project». *Blood Matters* 2008, n° 25 : p. 17-18.

Des informations plus détaillées sont disponibles sur <http://www.sohovs.org>

Le projet SOHO V & S est co-financé par une subvention de la DG Sanco de la commission européenne (Accord n° 20091110).