

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) :

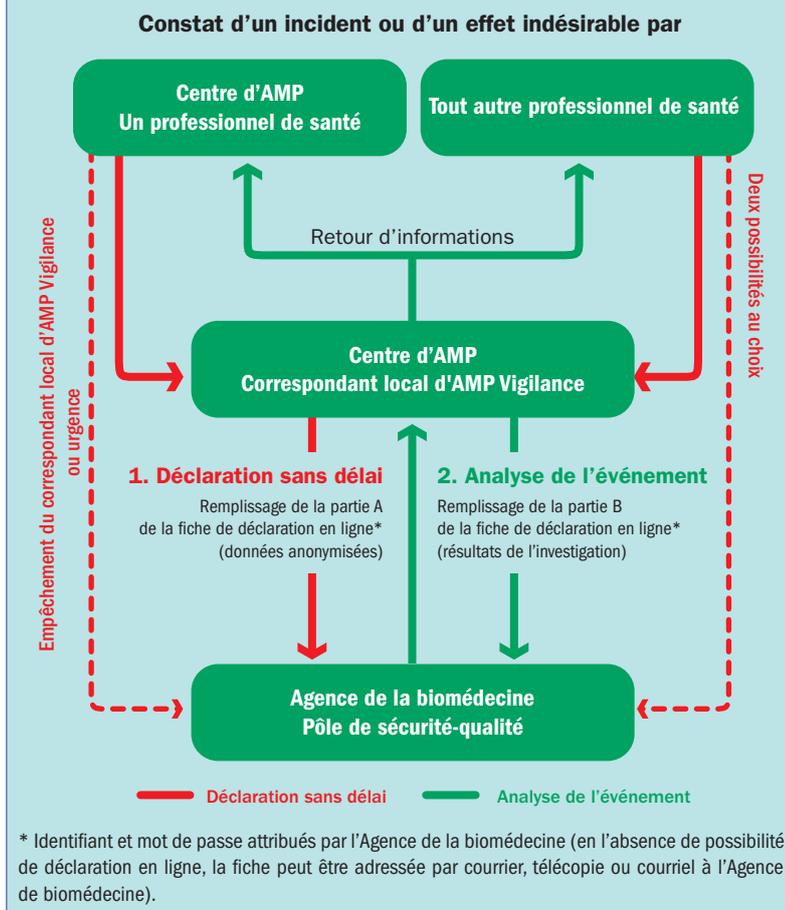
- Un niveau local représenté par les centres cliniques et/ou biologiques ayant une activité d'AMP. En 2008, 105 centres clinico-biologiques et 108 laboratoires étaient autorisés à pratiquer une ou plusieurs activités d'AMP. Chaque centre a l'obligation de désigner un correspondant local d'AMP Vigilance (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).

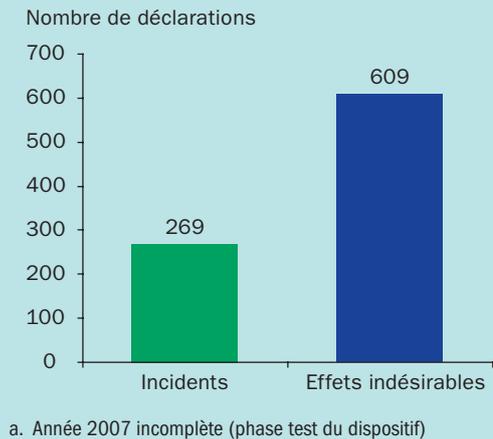
Résultats

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)



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

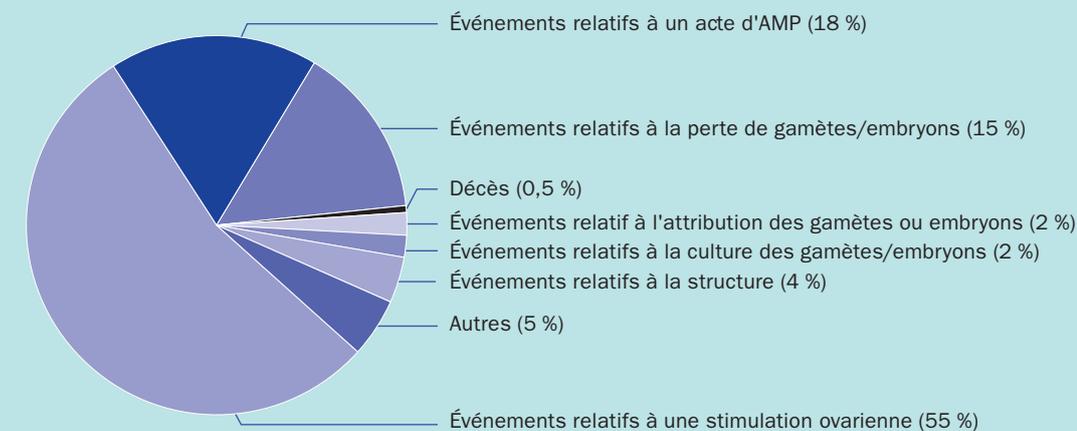
avec une erreur d'identification et/ou d'attribution des gamètes ou d'embryons, 18 (2 %) déclarations sont liées à des incidents survenus lors des cultures de gamètes et d'embryons (contamination des milieux, anomalies de développement, pollution environnementale, etc.). Enfin, quatre (0,5 %) décès non 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