

Surveillance des effets indésirables et des incidents : le dispositif d'AMP vigilance

Ann Pariente-Khayat (ann.pariente khayat@biomedecine.fr), Gaëlle Lemardeley, Hervé Creusvaux

Agence de la biomédecine, Saint-Denis La Plaine, France

Résumé / Abstract

En France, le dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation (AMP vigilance) a été récemment mis en place pour surveiller les incidents relatifs aux gamètes, embryons, tissus germinaux utilisés à des fins thérapeutiques ou à des fins de préservation de la fertilité, et les effets indésirables observés chez les donneurs de gamètes ou chez les personnes qui ont recours à l'AMP. Débuté en février 2007 par une phase test, le dispositif a été complètement installé après la publication du décret de juin 2008 après transposition des directives européennes. La loi de bioéthique d'août 2004 a confié sa mise en œuvre à l'Agence de la biomédecine. De février 2007 à fin décembre 2010, 855 notifications ont été rapportées à l'Agence de la biomédecine : elles sont réparties en 70% d'effets indésirables et 30% d'incidents. Dans 78% des signalements, il s'agit d'effets indésirables ou d'incidents graves.

Sur la base de ces résultats, l'Agence de la biomédecine a recommandé des mesures correctives et préventives et a mis en place des actions spécifiques d'information des professionnels et des patients. Les enjeux à venir sont de mieux faire connaître le dispositif, de faciliter la déclaration et le retour d'information vers les professionnels.

Surveillance of adverse reactions and events: the ART vigilance system

In France, ART vigilance is a mandatory vigilance system which has been set up to monitor the adverse events regarding the use of gametes, embryos and germinal tissues for therapeutic purposes or preservation of fertility, and the adverse reactions which may occur in persons who are treated with ART (assisted reproductive technologies). Started in 2007 with a ministerial decree, the system was set up and fully operational in June 2008, following the transposition of the European directives. According to the 2004 bioethics law, the French Biomedicine Agency is responsible for the management of this system at national level.

A total of 855 incidents were registered at the French Biomedicine Agency from February 2007 to December 2010. These incidents consist of 70% of adverse reactions, and 30% of adverse events. 78% of the incidents were serious ones. Based on these figures, the Agency developed specific actions to inform patients and health professionals, and recommended corrective and preventive measures. The challenge for the Agency will be to further promote this system among health professionals, to facilitate the reporting of incidents, and to develop the feedback information, while maintaining the trust of health professionals in the system.

Mots-clés / Key words

Assistance médicale à la procréation, vigilance, sécurité des soins / Assisted reproductive technologies, vigilance, safety of care

Introduction

La vigilance relative à l'assistance médicale à la procréation (AMP vigilance) a pour objet la surveillance des incidents relatifs aux gamètes, tissus germinaux et embryons utilisés à des fins d'AMP ou à des fins de préservation de la fertilité, ainsi que des effets indésirables observés chez les donneurs de gamètes ou chez les personnes qui ont recours à l'AMP. La loi de bioéthique de 2004 a confié à l'Agence de la biomédecine la mission de suivre et d'encadrer les activités d'AMP, et notamment de mettre en œuvre le dispositif d'AMP vigilance (article L.1418-1 du Code de la santé publique) [1]. Cette nouvelle vigilance réglementée contribue à la sécurité des patients dans le champ de la veille et de la sécurité sanitaires, appliqué à l'AMP.

La loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires, et le décret n° 2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé, ont renforcé les missions des établissements de santé en termes de lutte contre les événements indésirables liés à leurs activités dans une politique générale d'amélioration continue de la qualité, de la sécurité des soins et de gestion des risques [2;3]. L'AMP vigilance s'inscrit dans le dispositif de certification des établissements de santé piloté par la Haute autorité

de santé (HAS), le dispositif de gestion des événements indésirables faisant partie des pratiques exigibles prioritaires de la version V2010 du manuel de certification [4].

Le dispositif d'AMP vigilance a été mis en place depuis février 2007 dans le cadre d'une phase test. Ce système de vigilance a été rendu obligatoire en France depuis la publication du décret de juin 2008, par transposition de la directive européenne relative aux tissus et aux cellules qui a défini et complété l'ensemble du dispositif de vigilance [5;6]. Dès 2004, la directive européenne a préconisé de mettre en place dans les États-membres un système de notification des incidents et réactions indésirables liés à l'obtention, au contrôle, à la transformation, à la conservation, au stockage et à la distribution des tissus et cellules humains. Au sein des États-membres de l'Union européenne, la France et le Royaume-Uni font partie des États particulièrement en avance dans la mise en place de cette activité d'AMP vigilance [7].

Un bilan des déclarations est fait après trois années de fonctionnement de ce système de vigilance.

Matériel et méthodes

Définitions

Selon l'article R. 2142-41 du Code de la santé publique, un **effet indésirable** est défini comme toute réaction nocive survenant chez un donneur

ou chez une personne qui a recours à une AMP, liée ou susceptible d'être liée aux activités concernant les gamètes, les tissus germinaux et les embryons : recueil, prélèvement, préparation, conservation, transport, mise à disposition, importation, exportation, greffe, insémination ou transfert. L'effet indésirable est considéré comme grave quand il est susceptible d'entraîner la mort ou de mettre la vie en danger, d'entraîner une invalidité ou une incapacité, de provoquer ou de prolonger une hospitalisation ou tout autre état morbide ou susceptible de se reproduire chez un ou plusieurs donneurs ou personnes qui ont recours à l'AMP.

Un **incident** est défini comme tout accident ou erreur susceptible d'entraîner un effet indésirable chez un donneur ou chez une personne qui a recours à l'AMP, ou toute perte de gamètes, tissus germinaux ou embryons sans disparition des chances de procréation. L'incident est considéré comme grave lorsqu'il est susceptible d'entraîner des effets indésirables graves ou d'occasionner une erreur d'attribution ou une perte de gamètes, tissus germinaux ou embryons avec disparition des chances de procréation.

Le dispositif d'AMP vigilance

Ce dispositif comporte :

– le signalement et la déclaration de tout incident et de tout effet indésirable susceptibles d'être liés aux activités d'AMP ;

- le recueil et la conservation des informations relatives aux incidents et effets indésirables ;
- le recueil, dans le respect de la confidentialité, des informations relatives aux donneurs et aux personnes qui ont recours à l'AMP concernés par les effets indésirables ou les incidents ;
- l'évaluation et l'exploitation des informations en vue d'identifier la cause de l'incident ou de l'effet indésirable et de prévenir la survenue de tout nouvel incident ou effet indésirable ;
- la réalisation de toute étude et/ou action corrective relative à ces incidents ou effets indésirables.

Dans chaque centre d'AMP, un correspondant local d'AMP vigilance doit être désigné. Ce correspondant est un professionnel de santé doté d'une expérience dans le domaine. Il a pour missions de recueillir tous les incidents et les effets indésirables, de les déclarer sans délai à l'Agence de la biomédecine, d'informer les autres correspondants locaux d'AMP vigilance si nécessaire et les autres vigilances sanitaires concernées de son établissement, de participer aux investigations, d'aviser l'Agence de la biomédecine des résultats des investigations et en cas de difficultés de fonctionnement du dispositif (figure 1). Tout autre professionnel qui constate un incident ou un effet indésirable chez un patient doit le signaler directement à l'Agence de la biomédecine, ou de préférence auprès du correspondant local d'AMP vigilance du centre qui a pris en charge la personne dans le cadre de l'AMP. La gravité du signalement est cotée par le correspondant local d'AMP vigilance et réévaluée si besoin par l'Agence de la biomédecine selon une grille définie par un groupe de travail sur la base du décret de juin 2008 [5]. Les déclarations provenant des professionnels de santé ont été saisies par le Pôle sécurité-qualité de l'Agence de la biomédecine dans une base Access®. Depuis mars 2010, l'Agence de la biomédecine a déployé une application informatique appelée AMP Vigie, via un portail sécurisé qui permet aux correspondants locaux d'AMP vigilance de déclarer en ligne.

Résultats

Depuis la mise en place du dispositif d'AMP vigilance dans le cadre de la phase test en février 2007 et jusqu'à la fin décembre 2010, un total de 855 signalements d'incidents et d'effets indésirables ont été enregistrés au sein du Pôle sécurité-qualité de l'Agence de la biomédecine. Le nombre de signalements est passé de 86 en 2007 à 350 en 2010 (figure 2). Depuis la mise en place du dispositif, 81% des centres d'AMP et 5% des laboratoires d'insémination artificielle ont notifié au moins un signalement au système d'AMP vigilance. La proportion de cas graves a été de 78% (figure 3). En moyenne, la distribution entre les effets indésirables et les incidents a été de 70% d'effets indésirables et de 30% d'incidents. La plupart des signalements (97%) concernaient des procédures d'AMP intraconjugale, dont 3% en contexte viral.

Typologie des signalements

Concernant la typologie des signalements telle que définie dans la fiche de signalement :

Figure 1 Circuit de déclaration d'un incident ou d'un effet indésirable d'AMP vigilance, France / Figure 1 Circuit for reporting an incident in ART vigilance, France

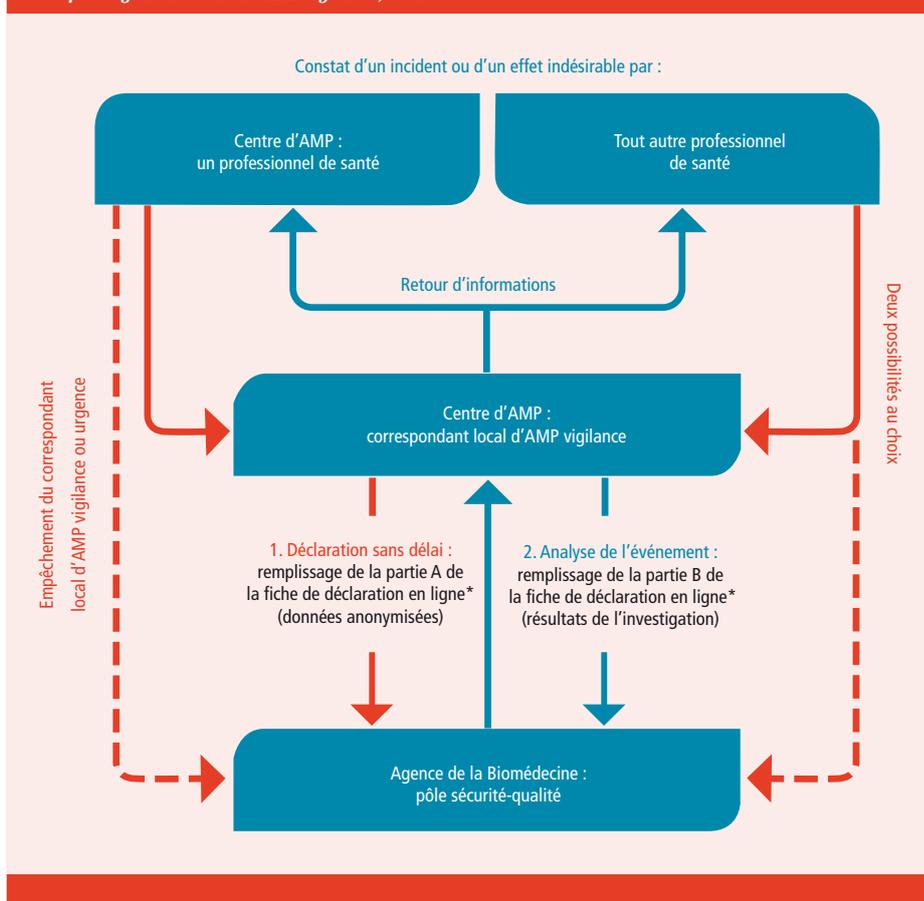
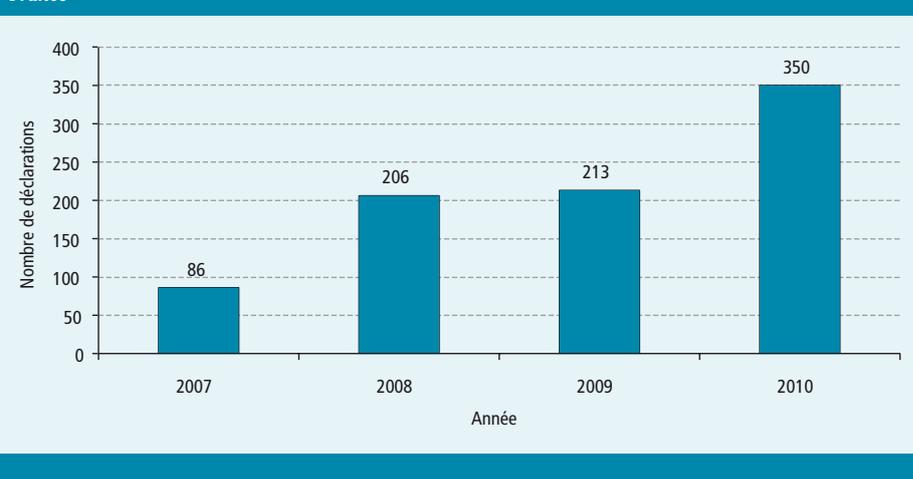


Figure 2 Évolution du nombre de déclarations d'AMP vigilance entre février 2007 et décembre 2010, France / Figure 2 Trends in the number of ART vigilance reports from February 2007 to December 2010, France

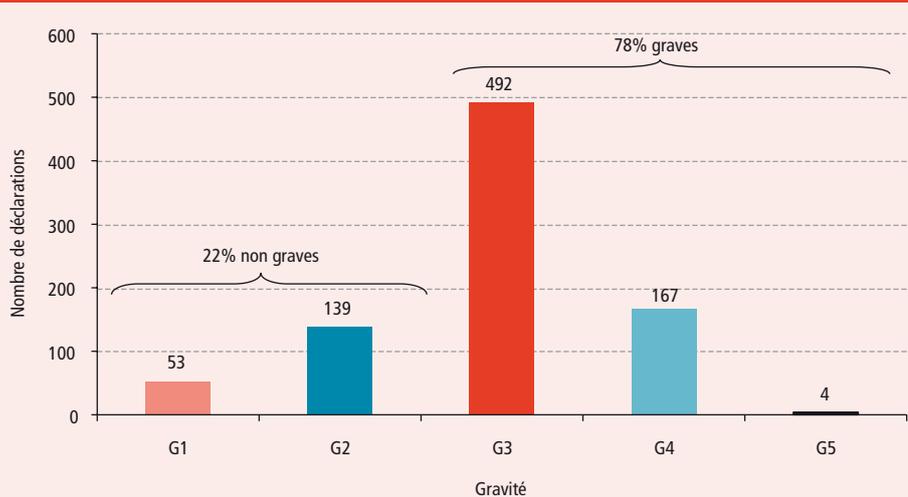


- 15% étaient relatifs à la perte de gamètes ou d'embryons (maladresse ou incident lié à un environnement ou à un matériel particulier, conservation ou décongélation inappropriée, transport inapproprié, équipement défectueux, perte de paillettes ou rupture de paillettes, perte de traçabilité, acte de malveillance, défaut de gamètes, tissus germinaux ou embryons, autres) ;
- 18% à un acte d'AMP (complications opératoires ou anesthésiques, maladies transmissibles ou événements infectieux, choc anaphylactique, altération grave des gonades, autres) ;

- plus de la moitié à des événements relatifs à la stimulation ovarienne ou au traitement associé (erreur ou anomalie d'administration, hyperstimulation ovarienne avec hospitalisation, accident thromboembolique, autres) (figure 4).

L'Agence de la biomédecine a reçu en mars 2007 et en juin 2008 deux signalements de décès par dissection aortique aiguë de jeunes femmes porteuses d'un syndrome de Turner, enceintes après un don d'ovocytes. Le premier signalement a motivé une revue de morbidité-mortalité au sein du centre d'AMP, une revue détaillée de la littérature et la

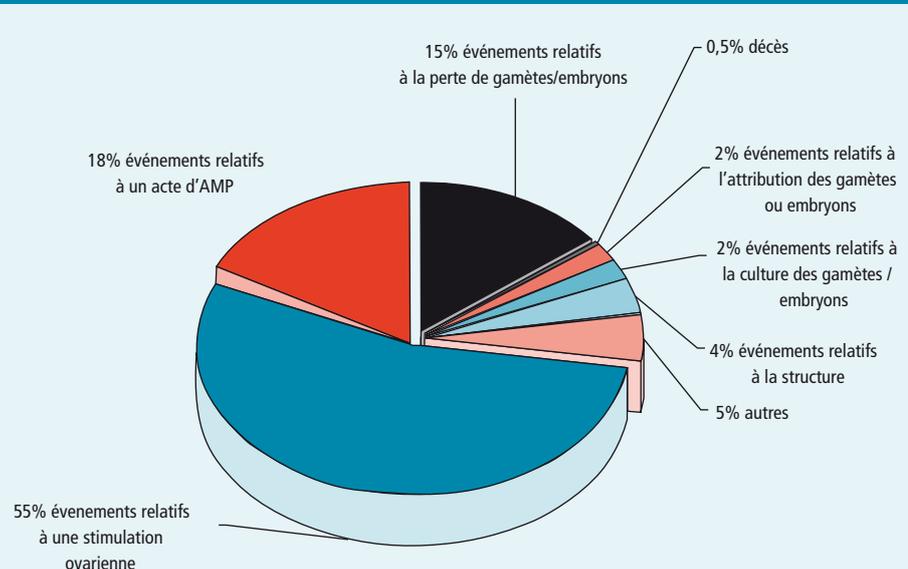
Figure 3 Distribution des incidents et des effets indésirables par gravité (n=855), AMP vigilance, France, 2007-2010 / **Figure 3** Distribution of incidents and adverse effects according to their severity (n=855), ART vigilance, France, 2007-2010



Niveaux de gravité

- G1** Diminution de la performance du processus, sans conséquence sur son résultat, et/ou source de contrainte opérationnelle acceptable.
- G2** Dégradation de la performance du processus susceptible ou ayant altéré de façon modérée son résultat et/ou source de contrainte opérationnelle non acceptable.
Perte d'embryons et/ou de gamètes sans disparition des chances de procréation sur la tentative.
- G3** Dégradation de la performance du processus ayant altéré de façon importante son résultat.
Complications liées au processus d'AMP avec hospitalisation supérieure à 24 h et/ou incapacité fonctionnelle mineure.
Intervention médicale ou chirurgicale afin d'exclure tout dommage permanent ou infirmité corporelle.
Risque de transmission d'affection(s) à morbidité modérée accessible(s) à un traitement.
Perte d'embryons et/ou des gamètes avec disparition des chances de procréation sur la tentative.
- G4** Acte ou procédure sur un patient autre (erreur d'attribution). Perte d'embryons et/ou des gamètes avec disparition définitive des chances de procréation pour le couple.
Complications sévères liées au processus d'AMP avec hospitalisation supérieure à 7 jours et/ou incapacité fonctionnelle majeure.
Risque de transmission par les gamètes d'affection(s) à morbidité sévère : affections transmissibles avec mise en jeu du pronostic vital.
- G5** Décès au cours du processus d'AMP.
Incapacité fonctionnelle majeure et permanente.

Figure 4 Distribution des incidents et des effets indésirables par typologie (n=878*), AMP vigilance, France, 2007-2010 / **Figure 4** Distribution of incidents and adverse effects according to their typology (n=878*), ART vigilance, France, 2007-2010



* Pour 23 signalements, plus d'une typologie a été cochée.

diffusion d'une lettre d'information aux professionnels des centres d'AMP en mars 2008 [8]. Le deuxième signalement a déclenché de la part de l'Agence de la biomédecine une demande d'expertise auprès du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), et a conduit à l'élaboration de recommandations de prévention et de prise en charge des patientes [9].

Des signalements d'erreurs d'attribution de gamètes ont été rapportés à l'Agence de la biomédecine par des correspondants locaux d'AMP vigilance. Au niveau national, 12 erreurs d'attribution et/ou d'identification, 8 erreurs d'étiquetage et 3 cas d'usurpation d'identité ont été rapportés au système d'AMP vigilance pour cette période. Le processus de l'AMP comporte des spécificités concernant l'identification des deux membres du couple, de leurs gamètes, de l'embryon qui résulte de la fécondation. Différents processus à risque sont identifiés : au moment du prélèvement d'ovocytes au bloc opératoire, lors du transfert du prélèvement entre le bloc opératoire et le laboratoire, au laboratoire lors du recueil de sperme, lors des étapes de congélation, décongélation, lors du transfert des embryons chez la patiente et à l'occasion du transport de gamètes ou d'embryons entre différents centres d'AMP. Ces signalements ont motivé l'envoi, en janvier 2010, d'une lettre de la Directrice générale de l'Agence de la biomédecine à tous les centres d'AMP, afin d'attirer leur attention sur les risques d'erreurs d'identification et d'attribution et de rappeler la nécessité de respecter la *check-list* du bloc opératoire élaborée et diffusée par la HAS en mars 2009 [10].

Des cas de thromboses artérielles ou veineuses ont été rapportés chez des patientes qui ont eu recours à l'AMP. Il s'agit de 6 cas de thromboses artérielles à type d'accidents vasculaires cérébraux, d'infarctus du myocarde et d'artérite des membres inférieurs, et de 12 cas de thromboses veineuses profondes dans les territoires des veines jugulaires, sous-clavières, du tronc brachio-céphalique, des veines humérales, des veines des membres inférieurs.

Mise en place d'actions spécifiques

Les signalements de syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères et de thromboses ont conduit l'Agence de la biomédecine à mettre en place des actions spécifiques avec l'aide des professionnels. Il s'agit de l'élaboration d'outils d'évaluation des pratiques professionnelles pour les syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères, ainsi que de la rédaction de recommandations de prévention et de prise en charge des thromboses dans le cadre de l'AMP.

Près de la moitié des signalements peuvent concerner un autre système de vigilance (41% la pharmacovigilance pour les syndromes d'hyperstimulation ovarienne et 7% la matériovigilance pour les équipements défectueux).

Discussion

Le système d'AMP vigilance est une nouvelle vigilance réglementée, de mise en place récente, qui vient en complément des autres systèmes de vigilance sani-

taire. Cette vigilance comporte une dimension transversale forte, impliquant souvent d'autres systèmes de vigilance. Il en résulte la nécessité de développer une coordination aussi bien au niveau local que national avec les autres systèmes, notamment la matériovigilance et la pharmacovigilance.

L'augmentation du nombre de centres d'AMP ayant notifié au moins un signalement au système d'AMP vigilance depuis la mise en place du dispositif en 2007 (phase test) témoigne de l'appropriation progressive du dispositif. L'augmentation du nombre de signalements annuels entre 2007 et 2010 ne témoigne probablement pas d'une augmentation réelle des incidents ou événements indésirables, mais d'une meilleure connaissance du dispositif et du développement de la culture du signalement chez les professionnels. Ce nombre de signalements est à rapporter aux données d'activité des centres d'AMP. Ainsi, pour l'année 2009, l'activité d'AMP a atteint 131 716 tentatives (par rapport à 122 056 en 2007) regroupant différentes techniques : inséminations, fécondations *in vitro* et transferts d'embryons congelés. Les inséminations artificielles occupent une large place (57 301 tentatives (43%) par rapport à 54 618 tentatives (45% en 2007) au sein des techniques disponibles. Les fécondations *in vitro* représentent 56 875 cycles (par rapport à 52 334 cycles en 2007).

Comme tout système de vigilance, il existe une probable sous-notification des incidents et des effets indésirables qui nécessite de mettre en place des actions facilitant sa connaissance et son appropriation par les professionnels de santé [11]. Cette sous-notification est probablement variable en fonction de la gravité et de la typologie des signalements, comme en témoigne la forte proportion de

cas graves et de syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères. S'agissant de la sous-notification, si on admet que les syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères avec hospitalisation compliquent 1,9% des stimulations ovariennes, on devrait recueillir environ 1 000 signalements par an, à comparer aux 152 syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères rapportés en 2010 [12].

Conclusion

Le développement d'un système de vigilance efficace est pour l'Agence de la biomédecine un enjeu important au vu du recours des couples aux techniques d'AMP. Depuis 2007, une montée en charge de l'AMP vigilance est observée, avec une participation croissante des centres d'AMP. Après trois années de mise en place, il est important de favoriser la notification des incidents et des effets indésirables en améliorant la connaissance du système, en facilitant la déclaration pour les professionnels de santé et le retour d'information vers eux, dans un objectif global de réduction des risques et d'amélioration des pratiques, dans l'intérêt des patients.

Remerciements

Les auteurs remercient les professionnels qui participent à l'expertise des signalements et les membres du groupe de travail AMP vigilance : A. Bourguignat, A. Devaux, B. Delépine-Panisset, J. de Mouzon, C. Giorgetti, C. Lebon, L. Larue, J. Mandelbaum, B. Nicolle, C. Roux, D. Royère, J.C. Sage, A. Papaxanthos, J.P. Taar.

Références

[1] Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 (Art. L.1418-1 du Code de la santé publique) relative à la bioéthique confiant à l'Agence de la biomédecine la mission de mettre en œuvre un dispositif de vigilance en matière d'activités cliniques et biologiques relatives à l'assistance médicale à la procréation.

[2] Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires.

[3] Décret n° 2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé.

[4] Haute autorité de santé. Manuel de certification des établissements de santé V2010 révisé 2011 [Internet]. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1037211/manuel-de-certification-v2010-revise-2011

[5] Décret n° 2008-588 du 19 juin 2008 transposant en matière de don de gamètes et d'assistance médicale à la procréation la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004.

[6] Directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains.

[7] Human Fertilisation and Embryology Authority. HFEA Code of Practice. Guidance note. Adverse Incidents. Version 1.0(27). 5 p. Disponible à : http://www.hfea.gov.uk/docs/CoP8_27adverseincidents_V01.pdf

[8] Boissonnas CC, Davy C, Bornes M, Arnaout L, Meune C, Tsatsaris V, *et al.* Careful cardiovascular screening and follow-up of women with Turner syndrome before and during pregnancy is necessary to prevent maternal mortality. *Fertil Steril.* 2009;91(3):929.e5-7.

[9] Cabanes L, Chalas C, Christin-Maitre S, Donadille B, Felten ML, Gaxotte V, *et al.* Turner syndrome and pregnancy: clinical practice. Recommendations for the management of patients with Turner syndrome before and during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152(1):18-24.

[10] Haute autorité de santé. Check-list au bloc opératoire [Internet]. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_957169/check-list-au-bloc-operatoire

[11] Vallano A, Cereza G, Pedròs C, Agustí A, Danés I, Aguilera C, *et al.* Obstacles and solutions for spontaneous reporting of adverse drug reactions in the hospital. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;60(6):653-8.

[12] Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil Steril.* 2010;94(2):389-400.