

Atelier AMP vigilance organisé par le Blefco, le Geff avec la participation de l'Agence  
de la biomédecine  
Congrès de la Fédération Française d'Etude de la Reproduction 2008 (FFER)  
Maison de la chimie Paris  
17 septembre 2008

- Contexte juridique

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

En prévision de la parution du décret, une phase test du dispositif d'AMP vigilance a été mise en place depuis février 2007. L'objectif de cette phase test est d'expérimenter le dispositif et d'apporter les modifications nécessaires à son amélioration.

- Objectifs de l'atelier

Dans le cadre de la mise en place du dispositif, il a été proposé, en collaboration avec le Geff et le Blefco, d'organiser un atelier d'une demi-journée sur l'AMP vigilance lors des journées de la FFER 2008. Cet atelier avait pour objectifs :

- d'informer les professionnels des nouvelles dispositions réglementaires et
- de promouvoir le dispositif en sensibilisant les professionnels à l'intérêt de cette vigilance dans leurs pratiques.

- Participation des professionnels

Plus de 50 professionnels de la reproduction, biologistes et gynécologues obstétriciens ont assisté à l'atelier. Soixante deux pour cent des régions qui ont une activité d'AMP étaient représentés (16/26). Pour 9 de ces 16 régions plus de 50 % des centres clinico-biologiques étaient représentés ; tous les centres des régions Poitou-Charente, Franche-Comté, Lorraine, Alsace et Guadeloupe avaient délégué un représentant. Pour les 7 autres régions, 30 % en moyenne des centres clinico-biologiques de la région étaient présents. En Ile-de-France, cinq des six centres de l'AP-HP ont participé à la session.

Au total au niveau national 44 centres d'AMP (42 centres clinico-biologiques d'AMP et 2 centres d'insémination en intraconjugal : IAC) soit 41% des centres clinico – biologiques ont participé à cet atelier.

- Déroulement de l'atelier

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine Mme Emmanuelle Prada-Bordenave a pu se présenter lors de l'atelier et participer aux échanges.

L'atelier AMP vigilance s'est déroulé en deux temps, avec une première partie consacrée à la présentation du dispositif AMP vigilance par l'Agence de la biomédecine et une deuxième partie dédiée à un exposé du bilan et de cas pratiques par des professionnels de terrain.

- Présentation du dispositif d'AMP vigilance

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 résultant de leur utilisation.

Ce dispositif s'organise à un niveau local au sein des centres d'AMP avec un correspondant d'AMP vigilance et à un niveau national au sein de l'Agence de la biomédecine.

Contrairement à d'autres systèmes de vigilances sanitaires, notamment la pharmacovigilance et l'hémovigilance, il n'existe pas de niveau régional.

Il a été rappelé que :

- chaque centre clinico-biologique d'AMP et chaque centre d'IAC doivent désigner un correspondant local d'AMP vigilance. Son nom doit être transmis à l'Agence de la biomédecine.
- tout professionnel exerçant dans un établissement de santé, un organisme ou un laboratoire d'analyses de biologie médicale qui a connaissance de la survenue de tout incident ou effet indésirable doit le signaler sans délai au correspondant. En cas d'empêchement du correspondant ou en cas d'urgence, le

professionnel peut en informer directement l'Agence de la biomédecine. Il est également prévu que tout autre professionnel, n'exerçant pas dans un centre d'AMP, qui a connaissance de la survenue de tout incident ou effet indésirable doit informer l'Agence de la biomédecine.

Depuis septembre 2005, un groupe de travail "AMP vigilance"<sup>1</sup> composé d'experts dans le domaine de l'assistance médicale à la procréation participe à l'élaboration des outils nécessaires à la mise en place du dispositif. Il est régulièrement sollicité, d'une part, pour faire évoluer et améliorer le dispositif mis en place et d'autre part, pour participer à l'expertise des signalements, notamment des cas marquants de par leur gravité ou leur fréquence.

Des outils d'aide au signalement des événements indésirables ont été développés notamment une procédure de signalement, le circuit de signalement, la fiche de signalement annexée d'une typologie, d'une échelle de gravité et d'une échelle d'imputabilité. Ces outils pourront être modifiés pour s'adapter aux besoins des utilisateurs et aux avancées du système.

La fiche de signalement a d'ailleurs été révisée dernièrement pour prendre en compte l'ensemble des textes juridiques, les enseignements de la phase test et optimiser le recueil et l'exploitation des données. Le signalement d'un événement indésirable s'effectue en deux étapes, l'envoi de la fiche A, déclenchant l'alerte, à remplir dès que possible puis l'envoi de la fiche B à remplir et à envoyer par le centre après investigation de l'événement indésirable.

Le projet de cette nouvelle fiche de signalement a été présenté lors de l'atelier. Les éléments d'information devant figurer dans la fiche de signalement doivent être pris par arrêté ministériel sur proposition de l'Agence de la biomédecine. La publication de cet arrêté ministériel marquera la fin de la phase test du dispositif AMP vigilance.

La fiche validée sera mise à disposition sur le site internet de l'Agence de la biomédecine :

<http://www.agence-biomedecine.fr/fr/protect/pegh-pma-expert.aspx#ampvigilance>

#### ➤ Bilan des déclarations

Entre février 2007 et juillet 2008, 180 signalements ont été rapportés à l'Agence de la biomédecine dont 86 signalements en 2007 et 94 signalements pour les 7 premiers mois de l'année 2008, ce qui représente une augmentation de 60 % des déclarations pour une même période. Au total, 45 centres clinico-biologiques sur 106 (43%) et 1 centre d'IAC sur 109 (1%) ont déclaré au moins une fois un événement indésirable. De plus, 12 centres qui n'avaient pas fait de déclaration en 2007, ont fait au moins une déclaration en 2008.

Parmi ces 180 déclarations, il s'agit principalement :

- d'événements relatifs à la stimulation ovarienne (99 cas soit 55%), dus essentiellement à des syndromes d'hyperstimulation ovarienne.
- d'événements relatifs à la perte ou à la destruction accidentelle de gamètes ou d'embryons (32 cas soit 18%). Ces événements regroupent essentiellement des pannes de matériel (ex : pannes de congélateurs d'embryons)
- d'événements relatifs à un acte d'AMP (29 cas soit 16%). Ces événements comprennent essentiellement les complications post-opératoires et anesthésiques, notamment plusieurs signalements d'hémopéritoine.

Trois décès ont été rapportés. Ils concernent 2 patientes atteintes d'un syndrome de Turner, prises en charge dans le cadre d'une AMP après un don d'ovocyte et ayant présenté une dissection fatale de l'aorte après l'accouchement et 1 décès par accident vasculaire cérébral après thrombose de l'artère sylvienne droite.

Au total, 180 déclarations ont été adressées à l'Agence dont 130 graves (72 %) comprenant 3 décès.

Lors de l'atelier, les professionnels ont exposé trois exemples d'événements marquants rapportés lors de la phase test :

- Les hyperstimulations ovariennes sévères : arguments pour et contre la déclaration en AMP vigilance (Dr Orsini & Dr Larue).
- La chaîne du froid et matériel défectueux : l'expérience des électrovannes (Dr Papaxanthos)
- Le syndrome de Turner : cas rapportés (Dr Ohl & Pr Jouannet).

Ces faits marquants, de par leur gravité ou leur fréquence, ont justifié la mise en place d'actions complémentaires par l'Agence :

- concernant les pannes de matériels, une action conjointe avec l'Afssaps a abouti au remplacement de toutes les électrovannes de congélateurs d'embryons.

<sup>1</sup> Le groupe de travail est composé des experts externes suivants Mme Michèle AGGOUNE, Dr Françoise BAYOUMEU, Dr Alain BOURGUIGNAT, Dr Jacques De MOUZON, Dr Aviva DEVAUX, Dr Claude GIORGETTI, Mme Nadège GROLLEAU-VELAZQUEZ, Pr Pierre JOUANNET, Dr Lionel LARUE, Dr Jacqueline MANDELBAUM, Dr Bernard NICOLLET, Pr Christophe ROUX, Pr Dominique ROYERE, Dr Jean-Paul TAAR et des personnels de l'Agence suivants : Dr Hervé CREUSVAUX, Melle Sabrina DI COSTANZO, Dr Thérèse HORNEZ, Mlle Gaëlle LEMARDELEY, Dr Françoise MERLET, Dr Ann PARIENTE-KHAYAT, Mlle Marina ROCHE, Dr Taraneh SHOJAEI, M. Nigel STRANG, M. Thomas VAN DEN HEUVEL.

- concernant les signalements d'hémopéritoine, il a été évoqué une possible défektivité des aiguilles de ponctions. Une expertise par l'Afssaps est en cours.
- concernant les décès chez deux patientes atteintes du syndrome de Turner, le collège national des gynécologues obstétriciens (CNGOF) a été saisi pour informer les professionnels et élaborer des recommandations de prise en charge.
- concernant les signalements de syndrome d'hyperstimulation ovarienne, des équipes spécialisées ont été sollicitées en vue d'une expertise plus approfondie et d'une conduite à tenir visant à limiter leur survenue.

### ➤ Questions / Réponses

Lors de la présentation du dispositif d'AMP vigilance, les questions suivantes ont été posées :

**Que signifie la notion de déclaration "sans délai" ?** Le terme « sans délai » est le terme consacré, couramment utilisé dans les textes juridiques, notamment en matière d'obligation de signalement dans les vigilances sanitaires réglementées. Cette mention évite d'indiquer un délai fixe en heures ou en jours et laisse à l'appréciation du déclarant, en fonction de son analyse de la situation, le délai de transmission de l'information aux autorités compétentes. En effet, un délai fixe s'avérerait inapproprié et inadapté dans la plupart des situations et pourrait mettre le déclarant en difficulté.

**Quels sont les rôles respectifs de la personne responsable, du coordinateur et du correspondant local d'AMP vigilance ?** Leurs rôles respectifs, missions et compétences sont décrits dans le décret n°2008-588 du 19 juin 2008 respectivement à l'article R. 2142-19, à l'article R. 2142-37 et à l'article R. 2142-47.

**Quelle est l'articulation avec le dispositif de matériovigilance pour éviter les doubles déclarations ?**

Les signalements d'incidents en lien avec l'utilisation de dispositifs médicaux font partie du dispositif de matériovigilance qui comprend aussi des obligations de signalement auxquels les professionnels ne peuvent se soustraire (articles R. 5212 et suivants du code de la santé publique). Toutefois, l'Agence de la biomédecine a pris contact avec les services de l'Afssaps en charge de la matériovigilance afin de faciliter les modalités d'échanges et de partage des informations entre les agences sanitaires et limiter les sollicitations des professionnels pour documenter les signalements.

**Qu'est-ce qui est prévu pour l'informatisation du dispositif ?** Les professionnels attendent cette évolution du dispositif qui permettra une déclaration en ligne. Ils souhaiteraient que l'Agence se mette en relation avec les éditeurs des logiciels utilisés par les établissements pour éviter une double saisie.

**Quel est le rôle du centre dans l'évaluation de la gravité de l'événement indésirable ?** La gravité d'un événement indésirable est à évaluer par le centre dans un premier temps mais peut également être réévalué par l'Agence de la biomédecine.

**Pourquoi l'échelle d'imputabilité prévoit un item « exclu » entre l'événement indésirable et le processus d'AMP ?** Il peut y avoir des déclarations d'AMP vigilance alors qu'il n'y a pas de lien de causalité entre l'événement indésirable et le processus d'AMP. Par exemple, dans le cas d'une contamination environnementale du centre, il peut y avoir un impact sur les gamètes ou embryons mais cet événement n'est pas imputable à l'AMP.

Afin d'aider les professionnels à maîtriser les contraintes du remplissage de la fiche de signalement, l'Agence prévoit d'élaborer un guide d'aide au remplissage rédigé en lien avec eux.

Lors de la présentation du bilan et des cas rapportés par les professionnels, les questions suivantes ont été posées :

- La présentation sur les hyperstimulations ovariennes a soulevé les questions de la pertinence de déclarer ces effets indésirables dans le système, dans la mesure où il s'agit d'un effet lié au processus d'AMP, du lien à faire avec le système de pharmacovigilance et avec le registre Fivnat. Les professionnels ont discuté d'un seuil de gravité à partir duquel les cas devraient être déclarés.

- Suite à la présentation relative aux congélateurs d'embryons défectueux, il a été soulevé le fait que certains estimaient le délai de mise en place des actions correctives (mises en place conjointement avec l'Afssaps) trop long. Il a également été soulevé la notion d'information du patient ou du couple lorsqu'il y a un incident avec perte de gamètes et d'embryons.

- Lors de la présentation concernant les patientes atteintes du syndrome de Turner ayant bénéficié d'un don d'ovocytes, les questions suivantes ont été soulevées :

- Quel est le risque résiduel de complication aortique en cours de grossesse ?
- Que doit-on dire à la patiente sur les risques encourus ?
- Si l'échographie aortique et le scanner sont normaux, sachant que l'accès au don d'ovocytes met parfois 2 à 3 ans le temps de trouver une donneuse compatible, à quelle fréquence faut-il répéter les examens ?
- Faut-il considérer les mosaïques turnériennes comme ayant les mêmes risques ?

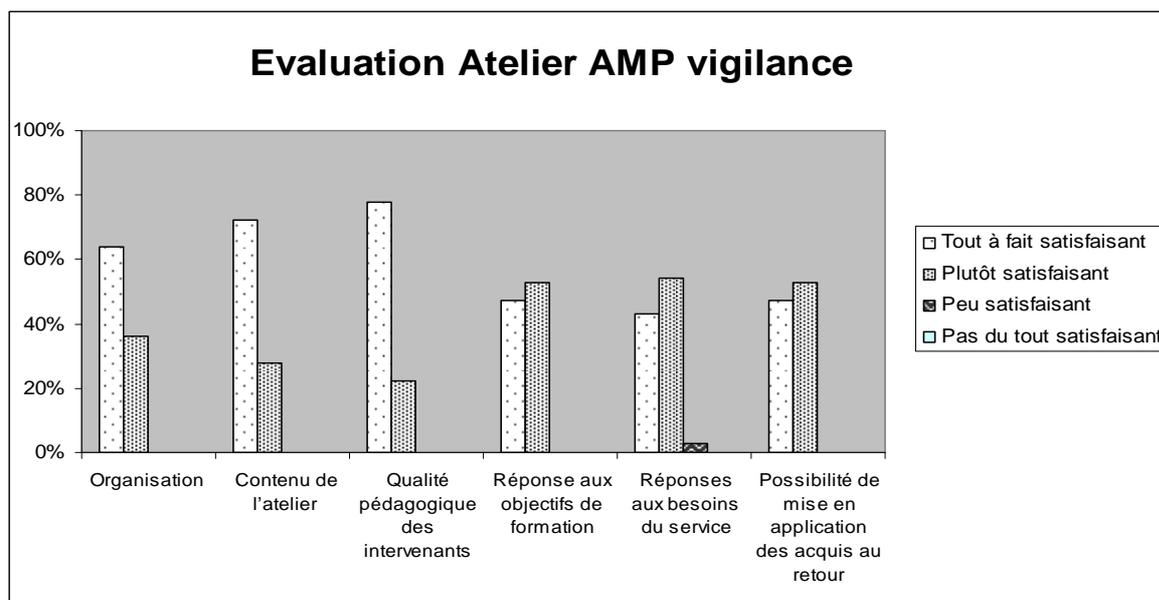
En conclusion de l'atelier, la directrice générale de l'Agence de la biomédecine a rappelé la finalité de ce système de déclaration des événements indésirables qui doit avant tout être considéré comme un moyen d'améliorer les pratiques et non comme un outil de contrôle ou de sanction.

- Évaluation de l'atelier

A la fin de l'atelier, un questionnaire d'évaluation a été distribué aux professionnels présents. 75 % des participants l'ont complété. Il en est ressorti les points suivants:

- La totalité des participants a considéré l'organisation, le contenu et la qualité pédagogique des intervenants de l'atelier tout à fait ou plutôt satisfaisants.
- La quasi totalité des participants a considéré l'atelier en adéquation avec leurs besoins (personnels et professionnels). Une personne a estimé que l'adéquation avec les besoins du service était peu satisfaisante.
- La totalité des participants a estimé qu'il était possible de mettre en application ces acquis à leur retour.

Les résultats de l'évaluation sont présentés dans l'histogramme suivant.



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

- La nécessité de sensibiliser davantage les professionnels de la reproduction, biologistes et cliniciens à l'intérêt de l'AMP vigilance et à l'obligation de déclarer les événements indésirables.
- L'importance de renouveler ce type de réunion, notamment au niveau régional en lien avec les ARH/DRASS/DDASS et les directions des établissements de santé.
- Le retour d'information sur les déclarations aux centres d'AMP concernés mais également à l'ensemble des autres centres.
- La nécessité de développer l'informatisation de l'AMP vigilance.
- L'intérêt de l'AMP vigilance pour favoriser une meilleure réactivité lors de différentes situations.
- La lourdeur du dispositif pour les petits centres.
- L'existence de certaines déclarations non pertinentes et inutiles.
- L'intérêt pour les professionnels de déclarer en termes de couverture en responsabilité professionnelle en cas de litige.

- Conclusions et perspectives

Il est très important de continuer à promouvoir ce dispositif et de faire reconnaître son intérêt pour la sécurité du patient et l'amélioration des pratiques.

A ce titre, l'Agence prévoit de rencontrer régulièrement les professionnels dans les régions<sup>2</sup>. L'idée de renouveler ce type de journées pour d'autres régions ou inter-régions est à retenir.

Afin de faciliter une gestion décentralisée des déclarations d'événements indésirables par les centres d'AMP (saisie des déclarations d'AMP vigilance en ligne, tableaux de bord..), il est prévu de développer une application informatique à dimension nationale.

Afin de faciliter le partage des informations entre les différentes vigilances sanitaires, notamment avec la matériovigilance et la pharmacovigilance, une coordination avec ces dispositifs est nécessaire. Il est prévu de rencontrer l'unité de matériovigilance de l'Afssaps afin de définir les modalités de collaboration et de transmission des signalements.

Afin d'harmoniser les pratiques et de faciliter les échanges d'informations au niveau européen, l'Agence de la biomédecine participe très activement depuis 2007 au développement d'un système de notification et de gestion des incidents et effets indésirables graves en Europe dans le cadre d'un projet pilote de vigilance concernant les tissus et les cellules humaines. Il s'inscrit dans le projet EUSTITE.

**Contacts :**

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

**Direction médicale et scientifique**

**Pôle sécurité-qualité**

Tel : 01 55 93 64 53

[gaelle.lemardeley@biomedecine.fr](mailto:gaelle.lemardeley@biomedecine.fr)

[ann.pariantekhayat@biomedecine.fr](mailto:ann.pariantekhayat@biomedecine.fr)

---

<sup>2</sup> Une journée d'information sur l'AMP vigilance est organisée par l'ARH Aquitaine le 26 novembre 2008 en associant les régions Midi Pyrénées, Limousin et Poitou Charente.