

2015

*Rapport annuel sur le dispositif
de vigilance relatif à
l'assistance médicale à la procréation*



Rapport annuel sur le dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation

2015

Direction générale médicale et scientifique
Pôle Sécurité-Qualité / Pôle Evaluation DPEGH / Pôle Qualité des données

S. Lucas-Samuel, J-O. Galdbart, G. Lemardeley, A. Zebina, F. Pessione,
S.Di Costanzo, R. Mahmoudi, A. Deshayes

Sommaire

I. INTRODUCTION	1
II. CHIFFRES CLES	2
II.1 Activité d'AMP de 2010 à 2014	2
II.2 Activité déclarative dans le cadre du rapport d'AMP vigilance de 2015	2
III. METHODOLOGIE	4
IV. ALERTES EUROPEENNES	5
V. BILAN DES DECLARATIONS D'AMP VIGILANCE	8
V.1 Données générales	8
V.1.1 Evolution du nombre de déclarations et des délais de déclaration	8
V.1.2 Effets indésirables et incidents	16
V.1.3 Déclarations d'AMP vigilance et type d'activité	16
V.1.4 Actions entreprises par le centre	18
V.2 Effets indésirables	19
V.2.1 Chiffres clés	19
V.2.2 Taux de notification des effets indésirables par classe d'activité	19
V.2.3 Répartition des effets indésirables selon la typologie	21
V.2.4 Gravité / Conséquences	25
V.2.5 Imputabilité	28
V.2.6 Actions entreprises par le centre	29
V.2.7 Activité de don ou événement donneur	31
V.2.8 Activité d'autoconservation	32
V.3 Incidents	33
V.3.1 Chiffres clés	33
V.3.2 Répartition des incidents par étape du processus	33
V.3.3 Répartition des incidents selon la typologie	34
V.3.4 Gravité / Conséquences	43
V.3.5 Actions entreprises par le centre	44
V.3.6 Activité de don	45
V.3.7 Activité d'autoconservation	45
V.4. Répartitions des déclarations par région	47
VI. BILAN DES AUTRES ACTIONS 2015	51
VI.1 Appui par le groupe de travail AMP vigilance	51
VI.2 Thématique « Hémopéritoines »	51
VI.3 Alertes épidémiologiques liées aux nouveaux risques infectieux	51
VI.4 Evolutions de l'outil AMP vigie	52
VI.5 Démarrage d'un dispositif « Info-service »	53
VI.6 Participation au développement du futur portail des vigilances	53
VI.7 Participation aux systèmes de vigilance sanitaire	53

VI.8 Formation – Information	53
VII. PERSPECTIVES POUR LES ANNEES 2015 ET 2016	55
VIII.Discussion et conclusion	57
IX. GLOSSAIRE	59
X. ANNEXES	60
Annexe I - Fiche de déclaration d'incident ou d'effet indésirable d'AMP vigilance	61
Annexe II - Composition de la commission nationale d'AMP vigilance	72
Annexe III - Protocole et questionnaire de l'étude « hémopéritoines post-ponction folliculaire »	75
Annexe IV - Présentation à un congrès scientifique	82

I. Introduction

L'activité d'AMP vigilance s'inscrit dans une démarche générale d'amélioration continue de la qualité, de la sécurité des soins et de la gestion des risques ainsi que dans la politique de lutte contre les événements indésirables (loi n°2009-879 du 21 juillet 2009, décret n°2010-1408 du 12 novembre 2010, certification des établissements de santé).

L'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. Cette surveillance repose à ce jour sur un système de notifications spontanées.

Les professionnels de santé doivent signaler et déclarer^a les effets indésirables survenant chez un donneur de gamètes ou chez une personne qui a recours à une AMP liés ou susceptibles d'être liés aux activités d'AMP ainsi que les accidents ou les erreurs, regroupés sous le vocable d'incidents, susceptibles d'entraîner un effet indésirable ou une perte de gamètes, embryons ou tissus germinaux. Les incidents et les effets indésirables doivent faire l'objet d'une déclaration par les CLA à l'Agence de la biomédecine au moyen d'une fiche, de préférence par l'application informatique AMP Vigie. La fiche de déclaration d'incident ou d'effet indésirable est présentée à l'Annexe I.

Le dispositif d'AMP vigilance comprend les niveaux suivants :

- Les professionnels de santé qui constatent ou ont connaissance d'un effet indésirable ou d'un incident ont l'obligation de **les signaler** au CLA de l'établissement concerné, ou à défaut directement à l'Agence de la biomédecine ;
- Les établissements de santé, organismes et laboratoires d'analyses médicales tels que désignés à l'article R.2142-47 du code de la santé publique, qui, par l'intermédiaire de leur CLA, sont notamment chargés de **la déclaration** des incidents et des effets indésirables ainsi que du recueil et de la conservation des données d'AMP vigilance ;
- L'Agence de la biomédecine (ABM) qui a en charge la mise en œuvre du dispositif d'AMP vigilance au niveau national.

Le dispositif s'appuie sur l'évaluation des risques a posteriori qui combine la probabilité de survenue d'un événement et sa gravité potentielle. La démarche d'investigation qui en découle consiste à mettre en œuvre des mesures destinées à réduire les risques ainsi estimés au niveau local (politique de gestion de risques en lien avec le CLA concerné) et au niveau national (évaluation des déclarations par le pôle sécurité-qualité de la direction médicale et scientifique de l'Agence de la biomédecine et le cas échéant, présentation au comité interne de vigilance en AMP, au groupe de travail AMP vigilance comprenant des experts externes et à la Commission nationale d'AMP vigilance).

^a On entend par « signalement » l'information relative à l'incident ou l'effet indésirable qui est transmise du professionnel de santé qui en a eu connaissance au correspondant local d'AMP vigilance (CLA)

On entend par « déclaration » l'information relative à l'incident ou l'effet indésirable qui est transmise du correspondant local d'AMP vigilance (CLA) à l'Agence de la biomédecine.

II. Chiffres clés

II.1 Activité d'AMP de 2010 à 2014

Les chiffres clés relatifs à l'évolution de l'activité d'AMP de 2010 à 2014 sont présentés dans le tableau AMPV1a.

Tableau AMPV1a. - Résumé de l'activité d'AMP de 2011 à 2014

	2011	2012	2013	2014
Nombre de centres				
Nombre de laboratoires d'AMP*	92	96	97	94*
Nombre de centres clinico-biologiques*	104	103	104	100*
Nombre total d'inséminations artificielles	59001	58478	57352	56468
Inséminations intra-utérines intraconjugales	54772	54390	53555	52731
Inséminations intra-utérines avec sperme de donneur	4004	3870	3677	3618
Inséminations intra-cervicales avec sperme de donneur	225	218	120	119
Nombre total de tentatives réalisées en fécondation in vitro total (FIV hors ICSI, ICSI, TEC)	82296	84140	85419	87310
Selon l'origine des gamètes et des embryons (quelle que soit la technique de FIV)				
Intraconjugal	79567	81304	82474	84310
Don de spermatozoïdes	1529	1641	1602	1613
Accueil d'embryons	83	135	199	141
Don d'ovocytes	1117	1060	1144	1246
Selon les techniques (quelle que soit l'origine des gamètes et des embryons)				
FIV hors ICSI	21929	21478	21590	20717
ICSI	39816	40582	40774	41177
TEC	20551	22080	23055	25416
Nombre total de tentatives**	141297	142618	142771	143778

* En 2014, 2 laboratoires d'insémination artificielle (LABM Labazur Armorique à Lannion et le LBM Bioavenir Site Ermont à Ermont) et 1 centre clinico-biologique (Clinique des Noriets à Vitry sur Seine) n'ont pas envoyé leurs rapports d'activité avant le gel de base.

**Tentatives : cycles d'insémination artificielle (IIU, IIC) + ponctions d'ovocytes dans le cadre des fécondations in vitro (FIV, ICSI) + transferts d'embryons congelés (TEC)

II.2 Activité déclarative dans le cadre du rapport d'AMP vigilance de 2015

Le nombre de déclarations et de centres déclarants semble s'être stabilisé ces dernières années avec près de 500 déclarations et entre 80 et 90 centres déclarants.

Le nombre moyen de déclarations par centre sur ces 5 années reste également stable avec 6

déclarations.

Par ailleurs, fin 2015 le réseau d'AMP vigilance comprenait 186 correspondants locaux désignés dans 96% des centres d'AMP autorisés^b.

L'évolution des chiffres clés relatifs à l'AMP vigilance est représentée dans le tableau AMPV1b.

Tableau AMPV1b. Chiffres clés - déclarations d'AMP vigilance

	2011	2012	2013	2014	2015
Déclarations	409	477	469	558	489
Centres	78	84	88	90	83
Evénements	409	477	469	559	491
. <i>Effets indésirables</i>	332	387	362	422	364
. <i>Incidents</i>	77	90	107	135	123
. <i>Effets indésirables et incidents liés</i>	0	0	0	1	2
Délai moyen de déclaration (jours)	82	86	66	68	53
Délai médian de déclaration (jours)	47	48	36	41	27
Fréquence des événements graves	83,6%	84,3%	76,1%	80,6%	76,7%
Fréquence des effets indésirables graves	94,3%	94,3%	91,7%	92,4%	93,2%
Fréquence des incidents graves	37,7%	41,1%	23,4%	41,2%	28,8%
Déclarations saisies en ligne	73,6%	84,7%	91,5%	94,7%	96,7%
Nombre moyen de déclarations par centre	5	6	5	6	6

En 2015, l'Agence a reçu 489 déclarations concernant 491 événements indésirables car deux déclarations concernaient à la fois un incident et un effet indésirable liés.

Le délai moyen de déclaration en 2015 est inférieur à celui de l'année précédente et se situe à 53 ± 78 jours avec une valeur extrême allant jusqu'à 524 jours et une médiane à 27 jours.

La proportion d'événements graves est de 77% en 2015, légèrement plus basse que l'année précédente, avec une part nettement plus importante d'effets indésirables graves que d'incidents graves.

Depuis la mise en service de l'application AMP Vigie en 2010, on observe un recours croissant des centres d'AMP à cet outil de saisie. La proportion de déclarations faite en ligne sur AMP Vigie a atteint cette année un nouveau record avec près de 97% des déclarations saisies en ligne par les centres.

^b Fin 2015, le nombre de centres d'AMP répertoriés dans l'annuaire de l'ABM (S&A) est composé de 101 centres clinico-biologiques et de 92 laboratoires pratiquant uniquement la préparation de sperme en vue d'une insémination.

III. Méthodologie

➤ Contrôle qualité des données

Selon des critères définis a priori dans un plan de validation des données au sein de l'Agence de la biomédecine, des contrôles de cohérences et de données manquantes sont effectués pour les déclarations enregistrées dans l'application AMP Vigie. Ce plan de validation, adapté chaque année si besoin, permet de dresser la liste des données à contrôler et le type de contrôles à effectuer.

Les données considérées comme incomplètes ou ambiguës sont retournées aux centres d'AMP en leur demandant d'effectuer les corrections directement dans l'application AMP Vigie. Au moment du « gel » de la base le 11 février, une liste des erreurs et des données manquantes persistantes a été établie.

Le contrôle qualité a permis de mettre en évidence 177 messages d'erreurs pour les 489 déclarations. Ces messages ont été adressés aux centres d'AMP le 6 janvier 2016 pour prise en compte et correction. A la date du « gel » de la base, 30 données incomplètes ou ambiguës avaient été corrigées par les centres d'AMP.

➤ Révision des données

Ce rapport présente les données des 5 dernières années. Elles sont révisées une fois par an (à chaque rapport annuel). Les données de déclarations exploitées dans ce rapport proviennent d'une extraction de la base arrêtée au 11 février 2015 (date liée au délai de corrections des données par les centres) mais concernent les données des fiches déclarées uniquement sur l'année 2015.

Seul un graphe du rapport (Figure AMPV1b) concerne les événements indésirables constatés en 2015, ce qui ne veut pas forcément dire qu'ils ont été déclarés sur cette même année. En effet, il est possible qu'un événement soit déclaré plusieurs années après sa constatation. Ainsi, comme pour les années précédentes, toutes les créations et modifications de déclarations concernant un événement constaté en 2015 (ou les années précédentes) mais intervenues au-delà de la date du « gel » de la base, ne sont pas prises en compte dans le présent rapport. Aussi, ces données sont susceptibles d'évoluer d'une année sur l'autre.

➤ Estimation des indicateurs

Pour rappel, à ce jour aucun renseignement chiffré des activités d'AMP en lien avec l'année concernée par le présent rapport de vigilance n'est demandé aux centres. En effet, afin de pouvoir évaluer l'efficacité des protocoles et techniques d'AMP, l'Agence de la biomédecine souhaite disposer du recul nécessaire à l'estimation des naissances et ne dispose en conséquence que des données d'activité^c de l'année antérieure à celle étudiée dans le présent rapport (soit ici, 2014). Aussi, dans ce rapport, les données d'activités, exprimée en "nombre d'actes d'AMP", sont uniquement fournies à visée informative et, en raison des périodes, des temporalités et des finalités de recueil différentes, ne seront utilisées qu'avec réserve afin de disposer d'un indicateur permettant d'une part d'estimer le taux de notification d'effets indésirables et d'autre part d'en suivre l'évolution au cours du temps. Ce nombre

^c L'arrêté du 8 août 2008 fixe le contenu des rapports annuels d'activité dans le domaine de l'assistance médicale à la procréation

d'actes inclut les actes d'inséminations pour lesquels il y a très peu d'effets indésirables déclarés, ce qui peut de façon artefactuelle sous-estimer les taux.

Pour les années 2012, 2013 et 2014, les indicateurs ont été ajustés au vu de la consolidation des données (déclaratives et d'activités) et peuvent dorénavant être considérés comme validés.

Pour l'année 2015, du fait des déclarations tardives de certains événements indésirables et de l'absence de mise à disposition des données d'activité des centres d'AMP, les données de vigilance sont rapportées aux données d'activité 2014, ce qui conditionne une réserve sur la justesse des taux qui ne pourra être levée que dans le rapport 2016. Il s'agit donc de taux non consolidés donnés à titre indicatif, néanmoins, les chiffres d'activités étant plutôt stables d'une année à l'autre, la marge d'erreur reste faible.

Concernant les incidents, nous ne disposons pas d'indicateur pertinent qui reflèterait plus spécifiquement les activités biologiques.

IV. Alertes européennes

La Commission Européenne (CE) a développé, avec l'aide de plusieurs Etats Membres, une plateforme relative aux alertes pour les tissus et cellules destinés à une application humaine. Les cellules concernées incluent les gamètes et donc les activités en AMP. Cette plateforme est dénommée RATC pour Rapid Alert System Tissues and Cells. Elle est opérationnelle depuis 2013. L'objectif de ce projet est de fournir aux autorités compétentes de l'union européenne et à la CE un système efficace d'échanges d'informations et de mesures urgentes afin d'assurer la sécurité des tissus et cellules humaines. Les principaux acteurs du système sont les autorités compétentes et la CE. Le type d'alertes qui doit être enregistré dans ce système concerne, principalement, les défauts de qualité ou de sécurité, les activités illégales et frauduleuses, les alertes épidémiologiques et les autres types de notifications (rappels de lot, mesures préventives, conseils, etc.) provenant d'un autre secteur de la santé (ex : dispositif médical, sang, médicaments, organes,..) et pouvant avoir un impact sur la qualité / sécurité des tissus et cellules. Ce système doit permettre à tous les Etats Membres de vérifier immédiatement s'ils sont affectés par l'événement.

En AMP, ces alertes n'entrent pas totalement dans le champ de la vigilance tel que défini dans la réglementation française et ceci pour trois raisons principales :

- d'une part, elles concernent le plus souvent le constat d'effets indésirables chez des enfants issus d'un don de gamètes, or l'AMP-vigilance n'inclut, à ce jour, que les effets indésirables observés chez les donneurs et les personnes ayant recours à l'AMP ;
- d'autre part, l'alerte en tant que telle doit suivre un circuit spécifique, plus adapté et réactif que celui de la vigilance. Concernant les défauts de qualité ou de sécurité des gamètes, ce circuit passe le plus souvent directement du centre clinico-biologique aux médecins en charge des patients concernés et concernant les alertes épidémiologiques (Zika, Ebola, ...), le circuit implique l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en

charge du bénéfice / risque des produits issus du corps humain, la cellule d'aide à la décision de la direction générale de la santé et le pôle qualité-sécurité de l'Agence de la biomédecine pour la gestion des risques a priori. L'AMP vigilance, comme l'ensemble des vigilances sur les produits de santé, intervient dans un second temps pour mettre en œuvre, le cas échéant, des mesures correctives.

- Enfin, aucun élément probant n'a permis d'établir que les alertes en AMP mises en ligne dans le système RATC ont concerné, ou pourraient potentiellement concerner, une activité (prélèvement, préparation, transfert ou insémination) réalisée sur le territoire national.

Néanmoins, comme initié dans le rapport 2014, il est important de faire figurer ces alertes dans le rapport d'AMP vigilance, afin d'avoir une vision plus large sur les risques (a priori et a posteriori) dans le domaine de l'AMP. Ces alertes sont résumées dans le tableau AMPV2 ci-après.

Tableau AMPV2. Alertes RATC en AMP

Alert reference	Date de déclaration	Description
DK-2015-41	16/12/2015	Interruption de grossesse pour malformation céphalique
DK-2015-42	16/12/2015	Enfant de 5 ans avec néphroblastome unilatéral
DK-2015-45	16/12/2015	Enfant de 2 ans avec malformation cardiaque
DK-2015-47	16/12/2015	Enfant avec tétralogie de Fallot
DK-2015-48	16/12/2015	Nouveau-né avec bradycardie
DK-2015-50	18/12/2015	Anomalies chromosomiques avec malformations cérébrales chez un fœtus
DK-2015-53	21/12/2015	Fœtus avec coarctation de l'aorte
DK-2015-54	21/12/2015	Jumeaux avec maladie rénale sévère
DK-2015-57	22/12/2015	Retard staturo-pondéral avec pleurs incontrôlables et difficultés d'alimentation. Recherche d'anomalies chromosomiques
DK-2015-59	22/12/2015	Microcytose. Recherche d'anomalies chromosomiques
DK-2015-60	22/12/2015	Diabète de type 1

Les alertes 2015 ont essentiellement concerné la découverte de maladies génétiques chez des enfants nés à l'étranger grâce à un acte d'AMP en lien avec un don de sperme issu de donneurs d'une banque étrangère et dont des paillettes auraient également été illégalement distribuées à des femmes françaises. Les investigations sont en cours avec la banque de sperme afin de tenter d'évaluer les risques pour la patientèle mais aucune investigation n'a pu être menée auprès des patientes françaises en raison de l'absence de transmission d'informations de traçabilité exploitables de la part du fournisseur des paillettes.

La Commission européenne a été sollicitée par la France lors de la réunion des autorités compétentes tissus/cellules des 3 et 4 juin 2015 au sujet des entrées et sorties de gamètes, tissus germinaux et

embryons du territoire national et sur les risques liés à la distribution directe aux particuliers (risques de perte de traçabilité, de transmission de désordres génétiques ni repérés, ni pris en charge, et d'absence d'alerte vers les autres Etats membres). La Commission a estimé nécessaire que des clarifications sur les termes « end users » et « distribution » soient apportées par le service juridique. Celles-ci ont été rendues lors de la réunion des autorités compétentes tissus/cellules des 3 et 4 décembre 2015 où il a été acté que la restriction de distribution des gamètes, tissus germinaux et embryons aux seuls établissements ou organisations autorisés était non seulement conforme à la législation européenne mais également nécessaire aux exigences de traçabilité et de notification des effets indésirables.

V. Bilan des déclarations d'AMP vigilance

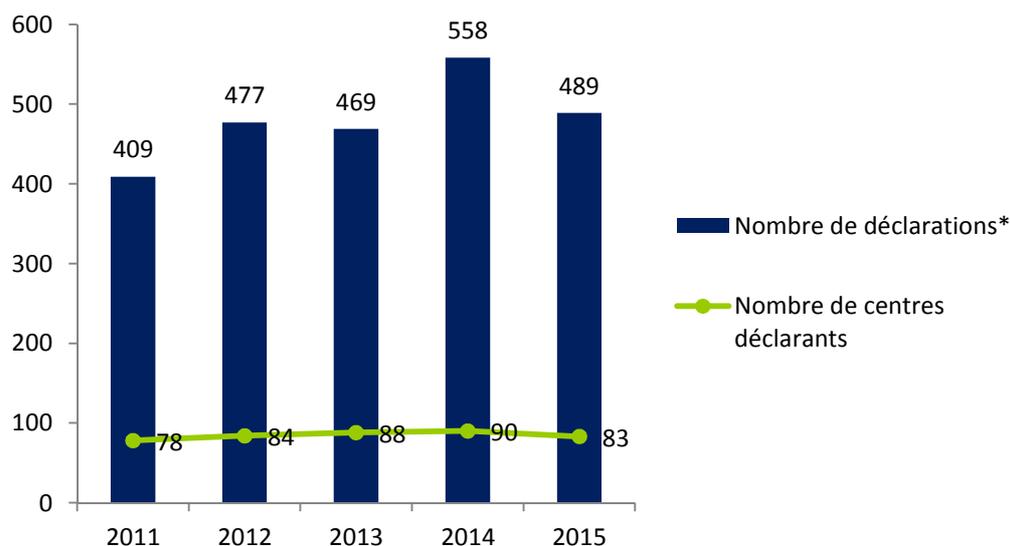
V.1 Données générales

V.1.1 Evolution du nombre de déclarations et des délais de déclaration

Entre le 1er janvier 2015 et le 31 décembre 2015, l'Agence de la biomédecine a reçu 489 déclarations^d d'AMP vigilance provenant de 83 centres d'AMP (80 centres clinico-biologiques et 3 laboratoires d'insémination artificielle) (voir détail dans les chapitres V.2.3 et V.3.3).

L'évolution du nombre de déclarations d'AMP vigilance et du nombre de centres déclarants est présentée dans la figure AMPV1.

Figure AMPV1. Evolution du nombre de déclarations d'AMP vigilance et du nombre de centres déclarants de 2011 à 2015



* Déclarations d'événements indésirables adressées à l'Agence de la biomédecine (quelle que soit l'année de constat)

L'analyse du nombre de déclarations par année permet d'apprécier pour partie l'efficacité du dispositif mis en place. Le nombre de déclarations a pratiquement triplé depuis la mise en place du dispositif en 2008, néanmoins on observe un tassement entre 2014 et 2015, avec une baisse des déclarations de l'ordre de 12%.

Parallèlement, le pourcentage de centres d'AMP clinico-biologiques déclarants a également diminué passant de 82% en 2014 à 78% en 2015 (80/101). Pour les laboratoires d'insémination artificielle, le nombre de centres déclarants reste faible et stable par rapport à 2014 (3/92).

^d La date de déclaration correspond à l'envoi de la Partie A de la fiche de déclaration (déclaration immédiate)

Le nombre moyen de déclarations par centre en 2015 est de 6 ± 5 avec des extrêmes allant de 1 à 29 déclarations.

Depuis 2009, tous les centres clinico-biologiques d'AMP et près de vingt centres d'insémination ont fait au moins une déclaration en AMP vigilance.

Concernant les délais de déclarations, le décret de juin 2008 prévoit que les CLA déclarent les incidents et les effets indésirables sans délai à l'Agence de la biomédecine ce qui, en pratique, se traduit par un délai de déclaration ne devant pas excéder 48 heures pour les événements graves.

Le délai moyen entre la déclaration faite à l'Agence de la biomédecine en 2015 et la date de constatation de l'événement indésirable est bien supérieur avec une moyenne de 53 jours et une médiane à 27 jours. Ce délai tend à s'améliorer par rapport à l'année précédente (moyenne de 68 jours en 2014). Il existe néanmoins une grande variabilité de ce délai attestée par la valeur de l'écart-type à 78 jours et des valeurs extrêmes comprises entre 0 et 524 jours soit près de 1,5 an pour déclarer un événement indésirable concernant une hyperstimulation ovarienne.

La répartition et l'évolution du délai de déclaration depuis 2011 sont présentées dans le tableau AMPV3.

Tableau AMPV3. Répartition des événements indésirables selon le délai entre la constatation et la déclaration de l'événement

Année de la déclaration	Délai*				Total
	≤ 1 mois**] 1 mois - 6 mois]] 6 mois - 12 mois]	≥ 12 mois	
2011	36,4%	49,1%	13,4%	1,0%	100% (409)
2012	36,5%	49,9%	10,7%	2,9%	100% (477)
2013	45,4%	46,9%	6,8%	0,9%	100% (469)
2014	44,4%	46,9%	7,7%	1,1%	100% (559)
2015	54,8%	39,1%	4,5%	1,6%	100% (491)

* Délai en jours mesuré entre la date à laquelle l'événement indésirable est constaté et la date de la déclaration de cet événement à l'Agence de la biomédecine

** 31 jours

En moyenne, l'Agence de la biomédecine a reçu 41 déclarations par mois, avec un pic de 58 déclarations en juillet et de 87 déclarations en décembre.

L'ensemble des données chiffrées de 2011 à 2015, individualisées pour chaque centre, sont présentées dans le tableau AMPV4 ci-après.

	Nombre de déclarations					Délai moyen de déclaration (en jours)					Délai de déclaration (en jours)									
											2011		2012		2013		2014		2015	
	2011	2012	2013	2014	2015	2011	2012	2013	2014	2015	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
0102B	.	.	1	16	16	16
0601_0601	2	.	1	2	2	29	.	49	77	8	24	34	.	.	49	49	65	89	4	11
0602_0602	4	6	3	.	.	44	70	116	.	.	31	56	18	209	39	230
0602_0608	1	20	20	20
0701_0701	.	.	1	3	2	.	.	26	8	29	26	26	3	12	23	34
0701_2602	1	6	3	.	.	22	134	100	.	.	22	22	23	277	42	209
0801B	.	.	.	4	3	.	.	.	12	13	2	26	0	28
0801_5102	2	62	51	72
0801_5103	1	2	4	.	.	28	49	24	.	.	28	28	33	65	1	67
1301_1301	8	21	12	3	8	7	103	37	13	16	0	33	0	265	0	214	3	32	3	44
1303_1303	13	16	14	9	9	123	35	64	53	60	52	193	1	91	1	117	7	110	6	186
1305_1305	34	32	26	32	24	109	81	45	81	44	24	226	0	798	8	90	7	184	8	91
1306_1306	.	.	3	165	68	345
1401_1401	.	9	10	11	5	.	19	266	40	133	.	.	4	108	6	681	0	119	3	480
1701_1701	6	2	2	.	1	106	86	62	.	100	30	184	48	123	49	75	.	.	100	100
2001B	1	.	1	.	.	9	.	0	.	.	9	9	.	.	0	0
2101_2101	28	23	25	40	29	31	59	39	31	30	7	93	11	143	12	114	2	103	9	83
2402_2402	1	.	1	1	.	3	.	25	7	.	3	3	.	.	25	25	7	7	.	.
2501_2501	3	8	8	.	.	19	44	60	.	.	2	44	0	132	0	227
2502_2502	1	1	1	2	3	52	35	27	160	61	52	52	35	35	27	27	139	180	8	160
2503_2503	.	.	.	11	7	.	.	.	9	31	0	22	0	62
2801_2801	3	6	10	5	2	64	100	59	80	114	28	110	8	297	11	116	37	174	93	135

	Nombre de déclarations					Délai moyen de déclaration (en jours)					Délai de déclaration (en jours)									
											2011		2012		2013		2014		2015	
	2011	2012	2013	2014	2015	2011	2012	2013	2014	2015	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
2901_2901	7	4	3	4	5	41	69	31	155	106	2	160	6	157	26	39	55	336	0	342
2902_2902	.	.	.	6	104	50	169	.	.
3001_3001	.	1	3	8	4	.	29	24	96	99	.	.	29	29	0	55	16	260	37	158
3101_3101	4	7	12	9	8	14	21	13	22	18	4	31	0	65	2	38	1	140	1	69
3102_3102	.	.	.	5	2	.	.	.	69	141	8	160	67	214
3102_3103	.	.	.	1	69	69	69	.	.
3104_3103	.	.	.	6	150	58	240	.	.
3302_3302	7	20	11	11	4	186	209	113	107	22	125	240	8	492	16	276	19	317	2	45
3303_3303	5	7	5	7	7	78	64	53	85	72	29	99	36	162	1	145	13	175	13	168
3304B	.	.	2	.	1	.	.	473	.	0	29	917	.	.	0	0
3401_3401	2	6	9	12	8	54	54	84	73	92	6	101	8	84	14	177	15	226	10	325
3402_3402	3	1	9	19	9	121	434	137	149	161	53	174	434	434	62	365	71	303	50	323
3501_3501	1	1	1	.	2	265	17	50	.	14	265	265	17	17	50	50	.	.	2	26
3502_3502	6	4	.	.	7	214	179	.	.	46	74	353	2	468	8	82
3701_3701	17	8	5	8	9	28	46	38	51	39	7	97	12	67	19	97	18	104	7	68
3702_3702	.	.	1	2	.	.	.	31	62	31	31	45	79	.	.
3801_3801	1	1	.	2	4	46	7	.	6	103	46	46	7	7	.	.	4	7	27	195
3802_3802	2	.	10	1	.	174	.	96	219	.	33	314	.	.	2	329	219	219	.	.
4201_4201	.	7	5	11	1	.	29	99	92	154	.	.	6	63	17	268	13	162	154	154
4205_4205	2	152	145	158
4402_4402	4	3	5	12	6	172	74	95	39	85	59	260	58	86	10	133	10	80	19	190
4404_4404	4	130	64	292

	Nombre de déclarations					Délai moyen de déclaration (en jours)					Délai de déclaration (en jours)									
											2011		2012		2013		2014		2015	
	2011	2012	2013	2014	2015	2011	2012	2013	2014	2015	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
4405_4401	5	10	10	10	3	146	53	117	48	94	60	203	18	96	12	227	3	136	49	135
4501_4501	9	3	7	2	3	35	26	39	25	39	17	50	17	33	26	76	15	34	15	61
4901_4901	.	2	11	16	18	.	7	50	24	35	.	.	7	7	0	280	0	122	0	256
4904B	.	1	9	9	9
5001_5001	.	4	2	1	5	.	83	5	13	6	.	.	0	169	2	7	13	13	0	25
5101_5101	1	1	4	2	5	8	173	62	20	32	8	8	173	173	6	118	17	23	11	52
5102_5102	5	55	15	142
5102_5103	.	.	4	7	2	.	.	156	108	58	11	288	45	250	32	84
5301B	1	35	35	35
5401_5401	3	4	.	4	3	66	135	.	129	198	16	140	39	241	.	.	34	251	56	341
5403_5403	.	1	.	1	.	.	12	.	43	.	.	.	12	12	.	.	43	43	.	.
5601_5602	.	.	2	3	2	.	.	58	37	43	48	68	32	42	37	48
5705_5705	.	6	2	.	.	.	87	47	6	255	30	63
5707_5707	.	.	.	2	3	.	.	.	14	110	7	20	27	175
5901_5901	.	2	1	.	.	.	91	129	71	110	129	129
5902_5902	1	7	4	1	5	59	80	66	43	90	59	59	25	173	28	137	43	43	9	230
5910_5910	4	1	.	.	.	122	38	.	.	.	36	277	38	38
6001_6001	.	1	7	6	10	.	37	18	88	17	.	.	37	37	6	43	12	256	6	30
6201_6202	1	.	2	6	4	189	.	107	116	151	189	189	.	.	11	203	35	199	17	289
6203_6203	6	3	4	1	.	97	53	160	120	.	28	282	46	60	12	320	120	120	.	.
6204_6204	3	5	4	2	5	6	9	8	17	8	0	12	0	16	2	13	8	25	2	17
6208_6208	.	.	.	6	1	.	.	.	105	93	3	245	93	93

	Nombre de déclarations					Délai moyen de déclaration (en jours)					Délai de déclaration (en jours)									
											2011		2012		2013		2014		2015	
	2011	2012	2013	2014	2015	2011	2012	2013	2014	2015	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
6301_6301	3	5	.	.	1	149	54	.	.	27	9	415	30	118	27	27
6302_6302	1	2	.	1	1	81	23	.	62	4	81	81	4	42	.	.	62	62	4	4
6402_6402	4	3	1	.	.	74	84	85	.	.	32	140	59	113	85	85
6403_6403	1	2	4	4	3	17	65	111	54	42	17	17	11	119	31	241	16	105	16	65
6404_6402	.	.	2	3	6	.	.	89	43	28	56	122	18	56	8	59
6404_6404	.	.	1	28	28	28
6602_6602	.	.	1	1	.	.	.	34	41	34	34	41	41	.	.
6701_6701	10	19	15	13	6	74	157	68	54	71	4	193	6	393	9	126	7	178	0	304
6705B	1	32	32	32
6706B	1	1	1	1
6802_6802	10	8	4	5	7	226	83	46	176	54	66	281	17	222	27	65	77	233	18	118
6803B	1	487	487	487
6805B	.	1	1	.	.	.	1	1	1	1	1	1
6902_6902	13	7	9	11	14	32	49	27	87	9	5	147	6	98	1	137	3	565	1	40
6903_6902	3	5	10	2	1	52	1	2	33	25	7	123	0	2	0	5	12	54	25	25
6903_6903	6	0	0	2
6904_6904	1	2	.	.	.	12	63	.	.	.	12	12	32	94
7201_7201	.	1	3	5	7	.	9	27	29	101	.	.	9	9	8	53	20	42	7	223
7401_7401	.	6	39	6	70
7403B	.	.	.	1	15	15	15	.	.
7405_7405	.	2	6	4	2	.	8	72	23	103	.	.	6	10	2	365	5	65	41	164
7501_7501	9	11	4	10	19	155	52	44	58	44	17	345	13	116	4	69	0	171	11	91

	Nombre de déclarations					Délai moyen de déclaration (en jours)					Délai de déclaration (en jours)									
											2011		2012		2013		2014		2015	
	2011	2012	2013	2014	2015	2011	2012	2013	2014	2015	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
7503_7503	20	8	7	4	6	59	81	115	39	43	9	227	11	151	4	250	20	79	27	72
7505_7505	1	11	4	5	10	92	179	61	196	78	92	92	10	353	19	113	29	317	53	114
7506_7506	4	2	.	.	.	28	62	.	.	.	1	49	48	75
7507_7516	2	3	1	.	3	9	4	65	.	23	5	12	1	5	65	65	.	.	8	46
7509_7509	2	5	6	6	1	7	49	73	78	24	2	11	10	126	24	104	13	225	24	24
7511B	.	.	.	1	33	33	33	.	.
7511_7511	11	11	10	7	1	183	247	88	159	85	32	375	30	494	13	237	1	336	85	85
7516_7516	1	1	2	1	1	252	61	27	1	7	252	252	61	61	13	41	1	1	7	7
7601_7601	3	1	.	6	4	192	185	.	299	46	145	260	185	185	.	.	55	656	8	84
7602_7602	7	71	44	88
7602_7603	2	8	.	18	8	26	89	.	47	50	11	40	32	142	.	.	1	169	21	90
7604_7604	3	5	8	3	2	49	13	9	16	12	20	67	1	49	1	20	14	18	4	20
7701B	.	.	1	6	6	6
7801_7801	1	4	2	3	2	3	127	64	55	50	3	3	0	303	57	70	29	75	50	50
7803_7803	6	3	1	2	1	108	174	41	170	18	11	274	127	211	41	41	57	283	18	18
8001_8001	.	1	.	5	.	.	2	.	55	.	.	.	2	2	.	.	10	124	.	.
8003_8002	.	.	2	1	4	.	.	215	79	238	83	346	79	79	103	406
8004_8004	.	.	.	6	8	.	.	.	24	29	6	64	0	60
8101B	.	.	.	1	13	13	13	.	.
8302_8302	5	3	1	.	.	111	33	17	.	.	59	142	8	50	17	17
8302_8305	.	.	.	3	47	23	87	.	.
8402_8402	.	.	3	101	28	155

	Nombre de déclarations					Délai moyen de déclaration (en jours)					Délai de déclaration (en jours)									
											2011		2012		2013		2014		2015	
	2011	2012	2013	2014	2015	2011	2012	2013	2014	2015	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
8502_8502	.	.	.	1	4	.	.	.	37	10	37	37	2	13
8601_8601	.	8	236	64	552
8701_8701	18	11	17	1	.	11	1	12	12	.	0	176	0	5	0	35	12	12	.	.
8703_8703	.	.	.	6	17	.	.	.	16	8	5	24	0	75
8802_8802	.	.	1	2	.	.	.	84	52	84	84	37	66	.	.
9201_9201	11	12	8	14	15	27	58	44	20	32	0	85	4	185	8	128	5	42	9	70
9202_9202	8	4	12	10	15	189	173	104	19	37	82	413	35	287	14	222	5	46	5	183
9204_9204	6	1	6	1	6	47	20	85	25	70	10	85	20	20	36	119	25	25	45	93
9205_7511	8	3	9	10	15	9	41	42	4	10	1	29	12	98	3	125	0	18	0	59
9208_9208	3	3	1	1	4	155	41	85	166	20	131	168	23	72	85	85	166	166	6	32
9301_9301	3	2	4	8	7	49	19	36	71	68	29	86	11	27	6	99	0	333	0	366
9302_9302	.	1	1	6	1	.	140	101	94	46	.	.	140	140	101	101	4	215	46	46
9303_9303	2	3	2	.	1	51	30	17	.	21	50	51	8	73	15	18	.	.	21	21
9304_7516	.	1	6	6	6
9402_9402	.	.	3	2	.	.	.	209	157	120	288	83	230	.	.
9404_9404	3	7	5	8	2	72	78	40	36	30	6	146	9	134	12	62	5	83	15	44
9502_9502	6	14	13	18	28	36	42	12	97	104	14	80	8	110	5	33	6	243	3	524
9703_9703	.	.	2	100	91	108
9704_9704	.	11	3	9	3	.	239	21	68	12	.	.	3	601	4	49	2	190	5	18
9705_9705	3	1	.	1	1	61	52	.	19	27	23	81	52	52	.	.	19	19	27	27
9706_9706	1	363	363	363
9707_9707	.	2	2	1	3	.	8	5	3	157	.	.	2	13	3	7	3	3	56	324

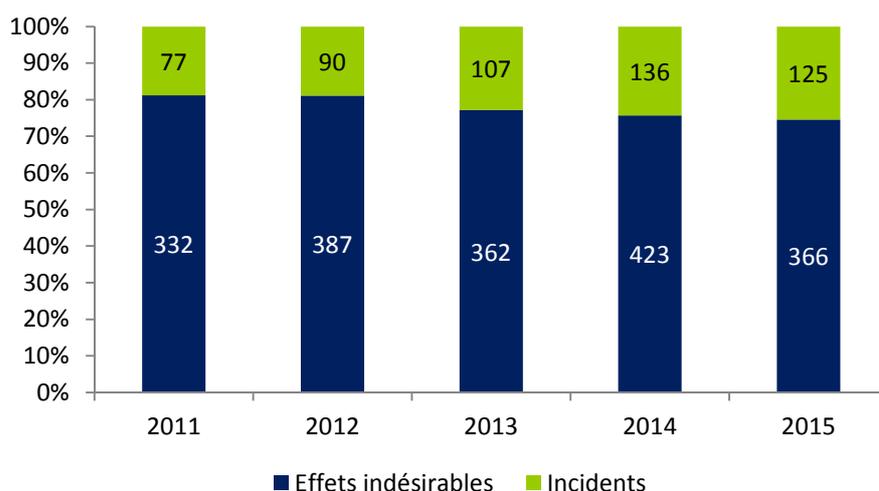
En 2015, plus de la moitié des déclarations ont été envoyées dans le mois qui suit la constatation de l'événement indésirable. Néanmoins, près de 6% des déclarations ont été effectuées plus de 6 mois après la constatation de l'événement. Il faut souligner que l'évolution générale est marquée par un raccourcissement du délai de déclaration, conséquence à la fois d'une meilleure assiduité des centres vis-à-vis de cette procédure et d'une simplification du mode de saisie en ligne des déclarations.

V.1.2 Effets indésirables et incidents

Les 489 déclarations d'AMP vigilance sont réparties en 366 effets indésirables et en 125 incidents. Ces 489 déclarations correspondaient à 491 événements indésirables car 2 déclarations concernaient à la fois un incident et un effet indésirable liés.

L'évolution du nombre d'effets indésirables et d'incidents de 2011 à 2015 est représentée à la figure AMPV2.

Figure AMPV2. Evolution du nombre d'effets indésirables et d'incidents de 2011 à 2014



Ce graphique met en évidence que la proportion d'effets indésirables par rapport aux incidents reste stable depuis 2011, avec environ 3/4 d'effets indésirables et 1/4 d'incidents.

V.1.3 Déclarations d'AMP vigilance et type d'activité

Lors de la déclaration à l'Agence de la biomédecine, le CLA doit renseigner le type d'activité concerné par l'événement, c'est-à-dire s'il s'agit d'AMP, d'autoconservation ou de don. L'activité d'AMP est subdivisée en AMP "intraconjugale", AMP "en contexte viral", AMP "avec don" et AMP avec "diagnostic préimplantatoire (DPI)". L'activité "Don" concerne un événement indésirable chez un ou des donneurs anonymes de gamètes.

La répartition des événements indésirables selon le type d'activité est présentée dans le tableau AMPV5.

Tableau AMPV5. Répartition des événements indésirables selon le type d'activité¹

		2013	2014	2015
AMP		453	541	472
Intraconjugale	Insémination	10	16	12
	FIV / ICSI	402	472	403
	TEC	17	24	18
	Non renseigné	22	23	21
En contexte viral	Insémination	0	4	1
	FIV / ICSI	4	8	6
	TEC	1	3	0
	Non renseigné	0	2	1
Avec don ³	Insémination	0	5	1
	FIV / ICSI	5	13	11
	TEC	1	3	2
	Non renseigné	1	1	1
DPI		10	9	8
Type d'AMP non renseigné		4	12	14
Autoconservation		14	15	17
Don⁴		2	5	7
Total (événements)		469	559	491²

¹ Une déclaration d'incident ou d'effet indésirable peut concerner plusieurs activités

² Trois incidents concernent à la fois les activités d'AMP et d'autoconservation et 1 incident concerne à la fois les activités d'AMP, d'autoconservation et de don.

³ Les événements concernent le « receveur »

⁴ Les événements concernent le « donneur »

Comme chaque année, la plupart des déclarations (96,1%) concerne l'activité d'AMP, essentiellement en ICSI ou en FIV intraconjugale, mais c'est également dans cette activité que la baisse des déclarations a été la plus sensible avec -13% par rapport à 2014.

La part relativement modeste du nombre de déclarations concernant l'activité d'insémination (intraconjugale, en contexte viral ou avec don), comparativement au nombre important d'actes réalisés chaque année, pourrait s'expliquer par le fait qu'il y a moins de gestes à risque pour cette activité, que la stimulation ovarienne des patientes est moins forte et qu'elles sont donc moins sujettes aux hyperstimulations et enfin qu'une partie des inséminations étant réalisée chez les gynécologues en cabinet libéral, les événements indésirables soient certainement peu déclarés. Le développement d'un futur portail des vigilances (voir chapitre VI – Bilan des autres actions 2015) permettra la déclaration directe des événements indésirables par les professionnels exerçant en dehors d'un établissement de santé. Cette fonctionnalité pourrait favoriser à terme la remontée d'information de vigilance concernant cette activité.

V.1.4 Actions entreprises par le centre

Le type d'actions mises en œuvre par le centre suite à la survenue de l'événement indésirable est présenté dans le tableau AMPV6. Ce tableau n'a pas pour objet de présenter les actions qui relèvent de la prise en charge thérapeutique et qui ne sont pas des mesures correctives ou préventives de vigilance.

Tableau AMPV6. Actions entreprises par le centre (fiches A et B)

Type d'action		N
Signalement à une autre vigilance par le centre*	Pharmacovigilance	68
	Hémovigilance	1
	Biovigilance	2
	Matérovigilance	11
	Autres	14
	Total	96
Mesures préventives concernant l'organisation**	Mise en place ou modification de procédure	62
	Réparation ou remplacement du matériel défectueux	17
	Autres	18
	Total	97

*90 déclarations ont fait l'objet d'un signalement à au moins une autre vigilance (24 centres)

** 43 centres ont mis en place des mesures préventives concernant l'organisation à la suite d'événements indésirables (80 déclarations)

18 déclarations (18 centres) ont été signalées à une au moins une autre vigilance et ont été à l'origine de mesures préventives concernant l'organisation.

Globalement, dans 39% des déclarations (193/489), au moins une action relative au signalement à une autre vigilance ou à la mise en place de mesures préventives ou correctives a été faite.

Il s'agit dans la moitié des cas d'actions relatives au signalement à une autre vigilance par le centre. De plus, l'Agence de la biomédecine a transmis 19 déclarations à une autre vigilance dont 10 en matériovigilance, 4 en pharmacovigilance et 5 en réactovigilance.

Ces transmissions à d'autres vigilances représentent 24% des déclarations, ce qui reflète la dimension transversale importante de l'AMP vigilance et souligne l'implication importante de l'Agence de la biomédecine dans la mise en œuvre au niveau national ou au niveau de l'établissement d'une coordination avec les autres systèmes de vigilance.

Concernant les mesures correctives proprement dites, un peu moins de 20% des déclarations a abouti à la mise en œuvre de mesures de minimisation des risques. Ce taux relativement faible souligne l'importance de développer un outil pédagogique afin que l'acte déclaratif dépasse la seule notification administrative pour devenir un réel acteur dans l'amélioration des pratiques à l'échelon local.

V.2 Effets indésirables

V.2.1 Chiffres clés

Les chiffres clés relatifs aux effets indésirables déclarés en 2015 sont représentés dans le tableau AMPV7 ci-après.

	Effets indésirables
Nombre total	366
Nombre d'effets indésirables graves ¹	341
Fréquence des effets indésirables graves	93,2%
Activités concernées	
. AMP	357
. Don	6
. Autoconservation	3

¹ Effets indésirables entraînant la mort ou mettant la vie en danger, entraînant une invalidité ou une incapacité, provoquant ou de prolongeant une hospitalisation ou tout autre état morbide ou susceptibles de se reproduire chez un ou plusieurs donneurs ou personnes qui ont recours à l'AMP.

V.2.2 Taux de notification des effets indésirables par classe d'activité

L'évolution du nombre de déclarations d'effets indésirables selon les classes d'activité (AMP, Autoconservation, Don) est présentée dans le tableau AMPV8 ci-dessous.

Activité	2013		2014		2015
	Nombre d'actes d'AMP ^(a)	Nombre d'effets indésirables	Nombre d'actes d'AMP ^(a)	Nombre d'effets indésirables	Nombre d'effets indésirables
AMP	142771	361	143778	420	357
Inséminations	57352	4	56468	6	6
Fécondations (FIV, ICSI)	62364	337	61894	386	326
TEC	23055	3	25416	5	7
DPI	628	8	905	6	6
Type d'AMP non renseigné	0	12	0	19	12
Autoconservations	11131	0	11709	1	3
Préservation de la fertilité ^(b)	4882	.	5313	.	.
En cours d'AMP ^(c)	6249	.	6396	.	.
Dons (gestion des donneurs)	757	1	739	2	6
Donneurs de spermes	303	1	238	0	0
Donneurs d'ovocytes	454	0	501	2	6

(a) Tentatives : cycles d'insémination artificielle (IIU, IIC) ; ponctions d'ovocytes dans le cadre des fécondations in vitro (FIV, ICSI) ; transferts d'embryons congelés (TEC)

- (b) Il s'agit des nouvelles autoconservations de spermatozoïdes réalisées dans l'année (en nombre de patients)
- (c) Il s'agit des nouvelles autoconservations de l'année (en nombre de patients). Les autoconservations concernent les tissus germinaux quel qu'il soit (spermatozoïdes, ovocytes, tissus testiculaires et ovariens)

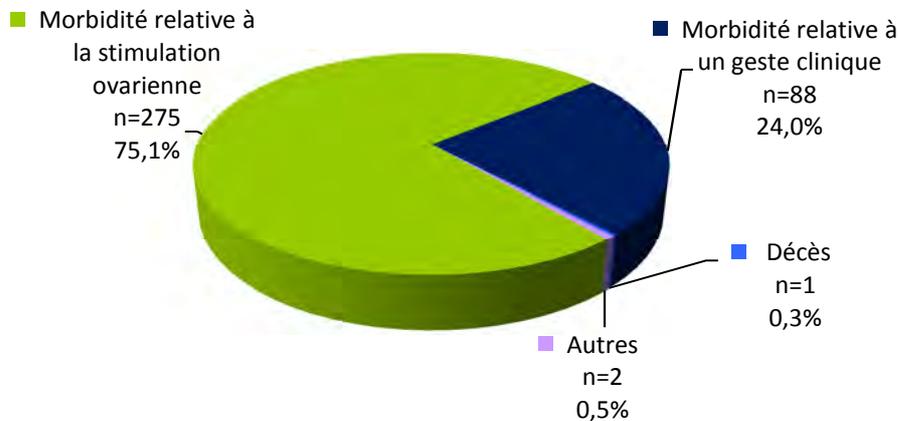
Sur la base des rapports annuels, l'activité des centres d'AMP est présentée selon 3 classes différentes: l'AMP (fécondation in vitro, TEC, inséminations, DPI), les autoconservations, les dons de gamètes ou d'embryons:

- Activité d'AMP : en moyenne, au niveau national, si on rapporte le nombre d'effets indésirables déclarés à l'activité, on obtient un indicateur de 2,53 effets indésirables déclarés pour 1000 actes d'AMP en 2013 (rapporté à l'activité 2013), de 2,92‰ en 2014 (rapporté à l'activité de 2014) et de 2,48‰ en 2015 (rapporté à l'activité de 2014). La légère diminution de cet indicateur en 2015 est retrouvée pour toutes les activités, soit en raison d'un moindre nombre d'événements déclarés en 2015 (cas des activités de fécondations), soit en lien avec une augmentation du nombre d'actes (cas des activités de TEC et de DPI).
- Activité d'autoconservation : le taux de notification d'effets indésirables rapportés à l'activité nationale reste particulièrement bas (nul ou proche de zéro) pour l'activité d'autoconservation, en raison du très faible nombre d'effets indésirables recueillis dans ce type d'activité.
- Activité de don : en moyenne, au niveau national, si on rapporte les effets indésirables déclarés à l'activité, on obtient un indicateur de 1,5 effet indésirable déclaré pour 1000 actes de don en 2013, de 2,9‰ en 2014 et de 8,12‰ en 2015. Il s'agit d'une augmentation sensible qui peut refléter la plus forte adhésion des professionnels au dispositif de notification spontanée dans ce contexte particulier où les effets indésirables sont d'autant moins acceptables qu'aucun bénéfice individuel direct n'est attendu pour la personne se prêtant au don. Ce taux est à comparer aux données de la littérature internationale^e qui font mention de la survenue de complications sévères allant de 0,11% à 1,03% avec une moyenne à 0,7% et de complications mineures (ayant justifié une consultation médicale) pouvant aller jusqu'à 8,5%. L'ensemble des effets indésirables observés chez les donneuses prélevées sur le territoire national est présenté au chapitre V.2.7.

^e Complications related to ovarian stimulation and oocyte retrieval in 4052 oocyte donor cycles. D. Bodri, J.J. Guillén, A. Polo *et al* – Reproductive BioMedicine Online, Vol. 17 n°2, 2008, 137-243.
The incidence of both serious and minor complications in young women undergoing oocyte donation. K.N. Maxwell, I.N. Cholst and Z. Rosenwaks – Fertility and Sterility, Vol. 90 n°6, 2008, 2165-2171.

V.2.3 Répartition des effets indésirables selon la typologie

La distribution des effets indésirables selon la typologie en 2015 est présentée à la figure AMPV3a ci-dessous.

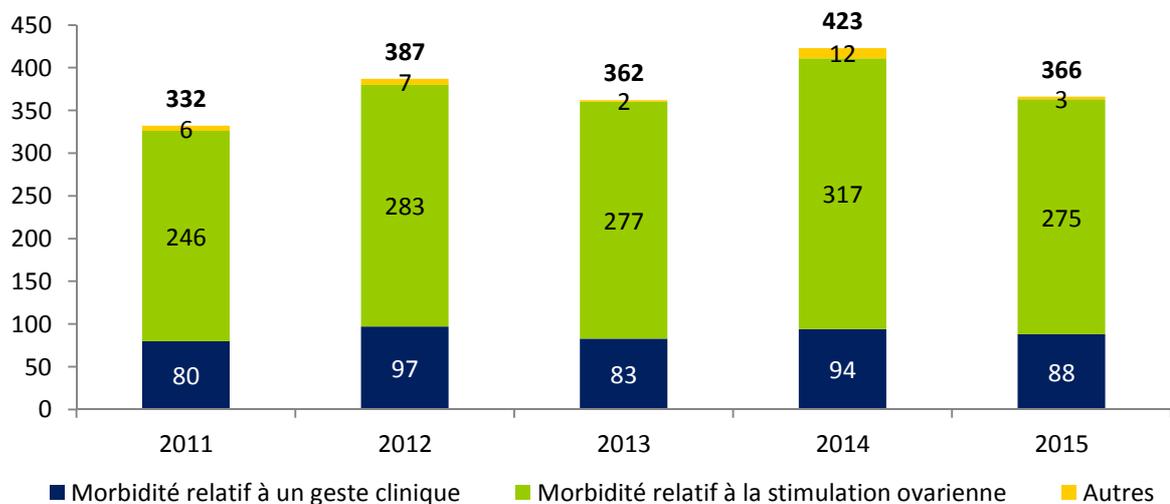


Pour l'année 2015, parmi les 366 effets indésirables déclarés : 275 (75%) concernent la stimulation ovarienne, 88 (24%) concernent un geste clinique lors de l'AMP (inséminations, ponctions, transferts), et 2 (0,5%) sont classés comme « autres ».

Il est à souligner la déclaration du décès d'une patiente d'origine mauritanienne après son retour dans son pays et 40 jours après une tentative de FIV-ICSI avec transfert d'embryons. Aucune information clinique sur les circonstances du décès n'a pu être obtenue malgré une demande écrite auprès du médecin concerné ainsi qu'auprès du directeur de l'établissement où a été constaté le décès.

L'évolution du nombre d'effets indésirables relatifs à la stimulation ovarienne et au geste clinique est présentée à la figure AMPV3b.

Figure AMPV3b. Evolution du nombre d'effets indésirables relatifs à la stimulation ovarienne et à un geste clinique



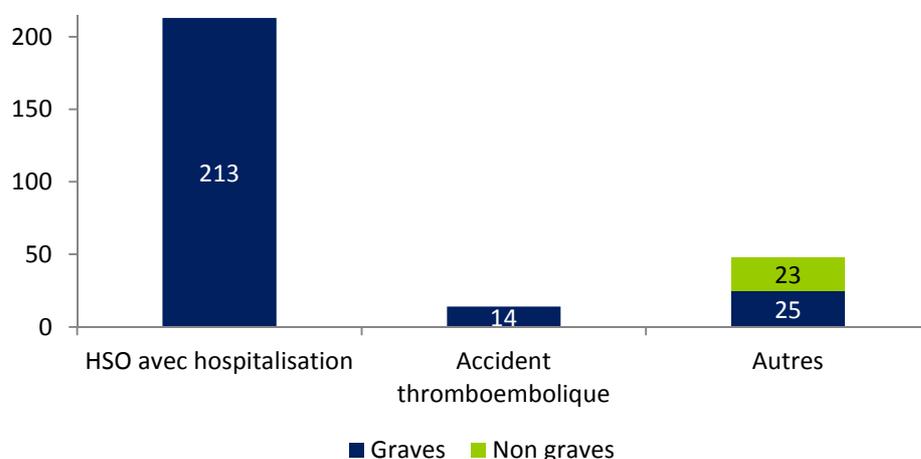
L'évolution au cours du temps montre une diminution des effets indésirables relatifs à la stimulation

ovarienne et au geste clinique en 2015 mais leur proportion reste stable chaque année, passant de 74% en 2011 à 75% en 2015 pour les effets indésirables relatifs à la stimulation ovarienne et restant à 24% en 2011 et en 2015 pour les effets indésirables relatifs au geste clinique.

V.2.3.1 Effets indésirables relatifs à la stimulation ovarienne

La distribution des effets indésirables relatifs à la stimulation ovarienne selon leur gravité est présentée à la figure AMPV4a.

Figure AMPV4a. Répartition des effets indésirables relatifs à la stimulation ovarienne selon leur gravité (n=275)



Soixante-quinze pour cent des effets indésirables rapportés concernent des événements relatifs à la stimulation ovarienne (n = 275). Ces 275 effets indésirables comprennent essentiellement des effets indésirables graves (92%). Il s'agit le plus souvent de syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères avec hospitalisation d'au moins 24 heures (213/275 soit 77%). Quatorze cas d'accidents thromboemboliques ont été rapportés par 11 centres d'AMP chez des femmes âgées en moyenne de 33 ± 3 ans [29-40]. Ces 14 cas sont répartis en :

- 5 embolies pulmonaires ;
- 5 phlébites des membres inférieurs ;
- 1 thrombose de la veine porte ;
- 2 accidents vasculaires cérébraux ;
- 1 phlébite jugulaire et du tronc brachiocéphalique.

Dans 3 observations, il est mentionné un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère associé.

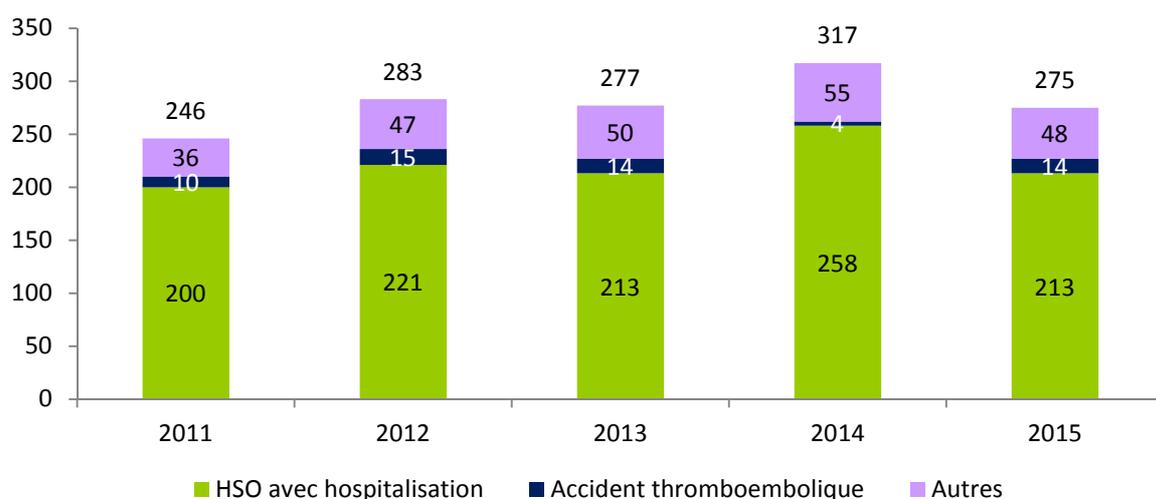
Parmi les 48 événements renseignés comme « Autres », on retrouve 29% de torsions d'annexes (14/48) et 46% d'HSO sans hospitalisation (22/48).

La part importante des déclarations relatives aux syndromes d'hyperstimulation ovarienne - qui atteint

cette année 65% des déclarations, mais dont le nombre a baissé en valeur absolue (voir Fig. AMPV4b) - a motivé la mise en ligne d'un outil évaluation des pratiques professionnelles par l'Agence de la biomédecine (<https://www.eppshos.org/>). Cet outil est accessible aux professionnels et un rappel en ce sens leur a été adressé par courrier électronique en mars 2015.

L'évolution de la répartition des effets indésirables relatifs à la stimulation ovarienne entre 2011 et 2015 est présentée à la figure AMPV4b.

Figure AMPV4b. Evolution de la répartition des effets indésirables relatifs à la stimulation ovarienne



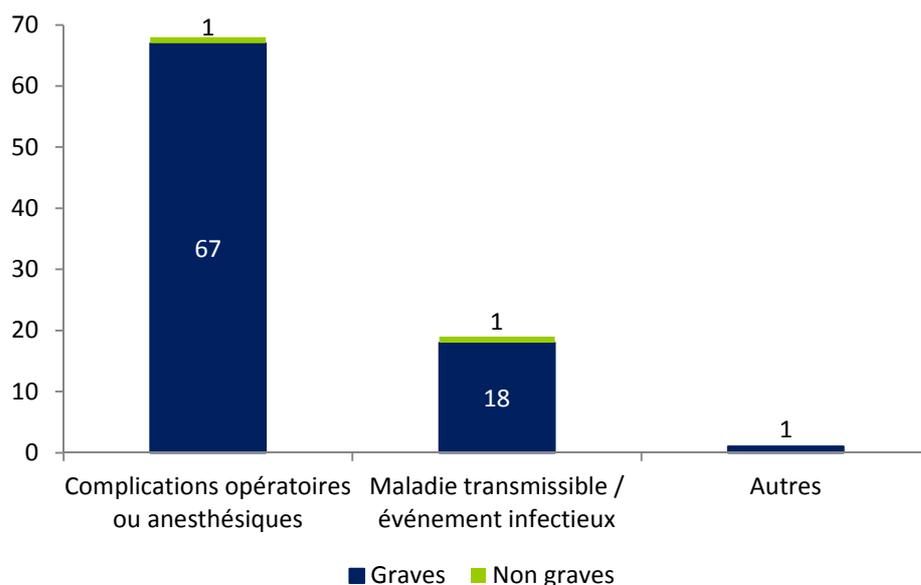
L'évolution au cours du temps montre une nette diminution du nombre d'HSO avec hospitalisation déclarées en 2015 (-17%). Néanmoins, étant donné que le nombre global de déclarations a également diminué, il n'est pas possible à ce stade d'imputer ce phénomène à une meilleure anticipation des hyperstimulations par les professionnels en lien avec la mise à disposition de l'outil de formation EPPHSO.

Concernant le nombre d'accidents thromboemboliques, celui-ci retrouve les niveaux observés en 2012 et 2013 alors qu'il avait bien baissé en 2014. Cette tendance péjorative devra être surveillée et une sensibilisation des professionnels sur les risques vasculaires (thrombose artérielle ou veineuse) en lien avec les recommandations de bonne pratique du 15 juillet 2013 concernant la prévention et la prise en charge des thromboses artérielles et veineuses dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation sera de nouveau réalisée courant 2016.

V.2.3.2 Effets indésirables relatifs au geste clinique

La distribution des effets indésirables relatifs à un geste clinique lors de l'AMP selon leur gravité est présentée à la figure AMPV5a.

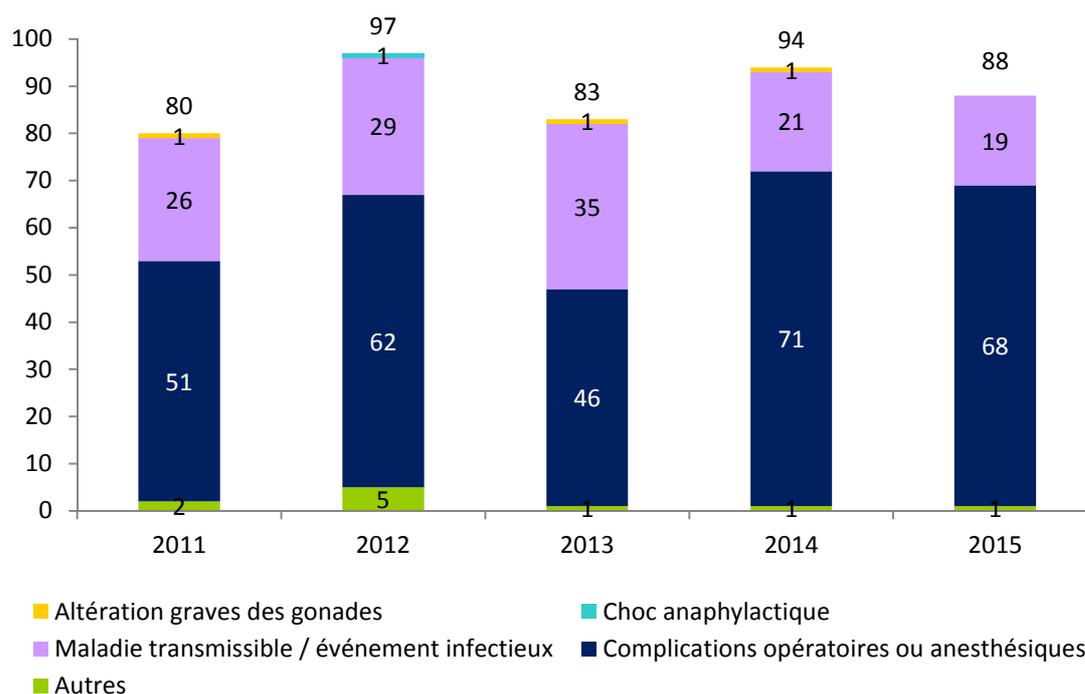
Figure AMPV5a. Répartition des effets indésirables relatifs à un geste clinique selon leur gravité (n=88)



En 2015, 88 effets indésirables (24%) sont en lien avec un geste clinique lors de l'AMP (insémination, ponction folliculaire, transfert embryonnaire, ...). Ces effets indésirables sont principalement des effets graves (86/88). Parmi ces événements, 77% (68/88) concernent des complications chirurgicales telles que des hémopéritoines (n=50), des hématomes ovariens, des douleurs pelviennes ou des complications anesthésiques dont 1 cas de probable passage intravasculaire de ropivacaïne ayant entraîné une crise convulsive suivie d'un arrêt cardiaque (avec récupération sans séquelle). Il est à noter concernant ce cas que le retour d'expérience de l'Agence de la biomédecine du 1^{er} février 2013 concernant les accidents anesthésiques lors des ponctions ovariennes a été ré-adressé au centre pour modification de leur procédure.

L'évolution de la répartition des effets indésirables relatifs à un geste clinique entre 2011 et 2015 est présentée à la figure AMPV5b ci-après.

Figure AMPV5b. Evolution de la répartition des effets indésirables relatifs à un geste clinique



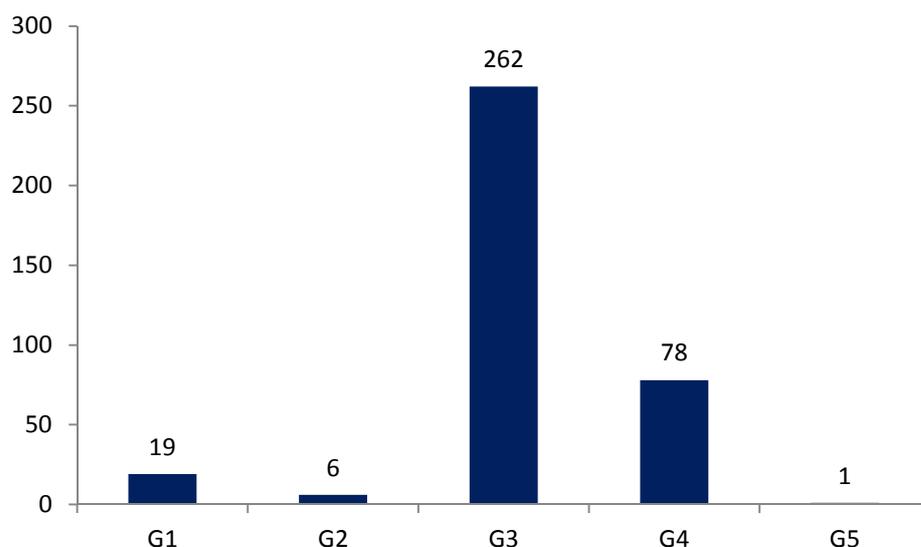
L'évolution au cours du temps montre une augmentation de la part du nombre de complications opératoires ou anesthésiques (passant de 63% en 2011 à 77% en 2015) et une relative stabilité des complications infectieuses dont le taux s'établit, comme pour 2014, à 22%. Ces événements infectieux concernent notamment la survenue, au décours de ponctions folliculaires, d'abcès tubo-ovariens ou de pelvi-péritonites sur endométrïomes ou des cas de fièvres non documentées ou de tableaux algiques pelviens infectieux après transferts embryonnaires.

V.2.4 Gravité / Conséquences

La gestion des déclarations par l'Agence de la biomédecine est notamment basée sur le niveau de gravité des effets indésirables rapportés.

Il existe 5 niveaux de gravité allant de G1 à G5, les niveaux G3 à G5 correspondant à des événements indésirables avec des conséquences graves. L'échelle de gravité est décrite en page 7 de la fiche de déclaration d'incident ou d'effet indésirable présentée à l'Annexe I. La distribution des effets indésirables en 2015 en fonction de la gravité est présentée dans la figure AMPV6 ci-dessous.

Figure AMPV6. Distribution des effets indésirables déclarés en 2015 en fonction de la gravité



Les effets indésirables graves (gravité G3 et au-delà) représentent 93,2% (341) des effets rapportés. Un effet indésirable est considéré comme grave s'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. Cette proportion importante d'effets indésirables graves est directement liée au nombre important d'HSD avec hospitalisation déclarées.

L'évolution du nombre et du pourcentage d'effets indésirables par année en fonction de la gravité est présentée dans le tableau AMPV9.

Tableau AMPV9. Evolution de la répartition des effets indésirables selon leur gravité

	2011		2012		2013		2014		2015	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Effets indésirables non graves	19	5,7	22	5,7	30	8,3	32	7,6	25	6,8
Effets indésirables graves	313	94,3	365	94,3	332	91,7	391	92,4	341	93,2
Total	332		387		362		423		366	

Entre 2011 et 2015, on observe une stabilité dans la proportion d'effets indésirables graves par rapport aux non graves. Le type de conséquences pour les 366 effets indésirables observés chez le patient est présenté au tableau AMPV10.

Tableau AMPV10. Conséquences des effets indésirables chez les couples ou patients concernés

	Conséquences		
	N	Incapacité Invalidité	Décès
Hospitalisation et mise en jeu du pronostic vital	22	1	0
Hospitalisation sans mise en jeu du pronostic vital	303	22	0
Aucune hospitalisation	40	0	0
Inconnue*	1	0	1
Total (événements chez le patient)	366	23	1

Parmi les 366 déclarations d'effets indésirables, la plupart (325/366 soit 89%) ont entraîné une hospitalisation. Pour 1 déclaration, cette information n'a pas été renseignée. Parmi ces 325 cas d'hospitalisation, 7% (22/325) ont été déclarés comme pouvant mettre en jeu le pronostic vital avec pour conséquences dans 1 cas une incapacité/invalidité.

Les durées d'hospitalisation en fonction du type d'effet indésirable sont présentées dans le tableau AMPV11 ci-après.

Tableau AMPV11. Durée d'hospitalisation (jours) selon le type d'effet indésirable

Typologie	Sous-typologie	N*	Moyenne	Ecart-type	Médiane
Evénements relatifs à une stimulation ovarienne	HSO avec hospitalisation	203	6,1	4,2	5
	Accident thromboembolique	9	8,2	6,1	8
	Autres	24	2,3	1,0	2
Evénements relatifs à un geste clinique	Complications opératoires ou anesthésiques	53	3,2	2,2	3
	Maladie transmissible / événement infectieux	18	6,8	5,7	6
	Autres	2	2,5	2,1	2.5
Autres		1	5,0	NC	5
Total		310	5,4	4,2	4

*Nombre d'effets indésirables pour lesquels la durée d'hospitalisation a été renseignée (non renseignée : n=15)
NC : non calculable

Parmi les 325 déclarations d'effets indésirables ayant entraîné une hospitalisation, la durée d'hospitalisation a été renseignée pour 310 effets. Pour ces effets, la durée moyenne d'hospitalisation a été d'environ 5,4 jours avec une médiane à 4 jours. Les durées moyennes d'hospitalisation les plus longues s'observent dans les cas d'accidents thromboemboliques et les complications infectieuses.

Parmi les 203 HSO avec durée d'hospitalisation mentionnée, 5 ont entraîné une hospitalisation d'une journée et 198 une hospitalisation de plus d'une journée. La durée d'hospitalisation la plus longue a été de 29 jours chez une patiente de 35 ans pour une HSO après transfert embryonnaire avec 5 jours de réanimation puis séjour dans le service de gynécologie jusqu'à la normalisation biologique (cytolyse) et

clinique (ascite).

D'après les données enregistrées dans l'outil AMP-vigie, ces effets indésirables ont généré de façon cumulée un nombre total de 1 675 journées d'hospitalisation.

L'évolution clinique finale des effets indésirables est présentée dans le tableau AMPV12.

Tableau AMPV12. Evolution clinique finale des effets indésirables

Evolution clinique	2011		2012		2013		2014		2015	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Résolution sans séquelles patient(s)	176	96,7%	260	95,2%	243	96,0%	322	97,6%	265	96,0%
Résolution avec séquelles mineures	5	2,7%	10	3,7%	6	2,4%	4	1,2%	7	2,5%
Résolution avec séquelles graves ou irréversibles	0	0,0%	2	0,7%	4	1,6%	3	0,9%	3	1,1%
Décès	1	0,5%	1	0,4%	0	0,0%	1	0,3%	1	0,4%
Total des évolutions cliniques connues	182		273		253		330		276	
Non renseignée/ inconnue	150	.	114	.	109	.	93	.	90	.
Total	332	.	387	.	362	.	423	.	366	.

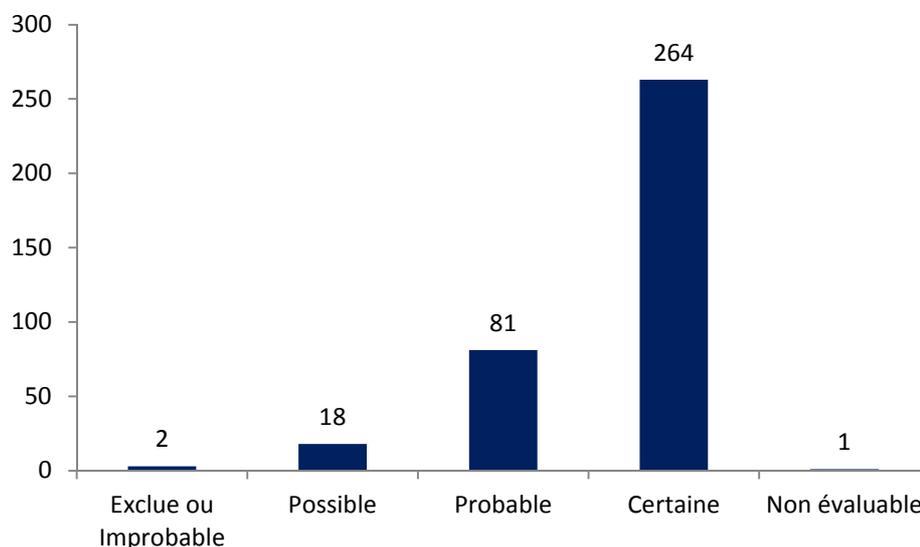
En 2015, pour les 366 signalements d'effets indésirables, l'information concernant l'évolution clinique a été renseignée dans 3/4 des déclarations (276/366 soit 75%). En faisant l'hypothèse que les données non renseignées signifient qu'il n'y a pas eu de séquelles, l'évolution a été favorable pour 97% des déclarations. Par ailleurs, 7 patientes ont eu une résolution avec des séquelles mineures, 3 patientes ont eu une résolution avec séquelles graves ou irréversibles (annexectomie, atteinte majeure sur la fertilité) et 1 patiente est décédée. La répartition en termes d'évolution clinique est stable entre 2011 et 2015.

V.2.5 Imputabilité

Selon la fiche de déclaration d'AMP vigilance et la méthodologie développée dans le guide de remplissage de la fiche, le déclarant doit évaluer l'imputabilité de l'effet indésirable selon une échelle d'imputabilité proposée par l'Agence de la biomédecine (Cf. Annexe I). Il s'agit d'une estimation individuelle, pour une déclaration donnée, du lien entre le processus d'AMP et l'effet indésirable. L'ensemble des étapes du processus d'AMP, la qualité et la sécurité des gamètes, embryons ou tissus germinaux ainsi que leur environnement doivent être pris en compte. Il peut y avoir une différence entre le niveau d'imputabilité établi lors de la survenue de l'événement indésirable et celui retenu après investigation du cas. Il s'agit donc d'une estimation initiale qui est réévaluée et modifiée si besoin par le CLA dans la partie B de la fiche de déclaration. Après réception de chaque déclaration, l'Agence de la biomédecine réévalue le niveau d'imputabilité pour s'assurer d'une utilisation cohérente de l'échelle ou attribue une imputabilité à cet événement si cela n'a pas déjà été fait par le déclarant.

La répartition des effets indésirables en fonction de l'imputabilité est présentée à la figure AMPV7.

Figure AMPV7. Répartition des effets indésirables selon le niveau d'imputabilité lié aux activités d'AMP (n=366)



L'imputabilité a été cotée le plus souvent comme certaine (72%) en raison d'un lien fréquent entre l'activité et la survenue de l'effet indésirable.

Deux effets indésirables ont été considérés comme exclus/improbable : une ponction jugée non réalisable chez une patiente avec IMC à 39 et le constat d'un liquide de ponction folliculaire purulent.

Les effets indésirables qui ont d'emblée une imputabilité exclue, c'est-à-dire pour lesquels il n'y a pas de lien de causalité entre l'effet indésirable et l'AMP ne devraient pas être déclarés en AMP vigilance.

V.2.6 Actions entreprises par le centre

L'analyse des données concernant les déclarations d'effets indésirables met en évidence une relative confusion par les CLA entre les informations relatives à la prise en charge des patients concernés par l'événement (ex : hospitalisation de la patiente, administration d'un antibiotique ou d'un antalgique, etc.) et la mise en œuvre de mesures correctives destinées à limiter le risque de récurrence ou les conséquences potentielles des effets indésirables (modification de procédures, formation du personnel, acquisition de matériel, etc.). Une action pédagogique devra être initiée par l'Agence de la biomédecine afin de mieux distinguer ces éléments dans l'objectif de souligner, en ce qui concerne la vigilance, l'importance des mesures correctives ou préventives.

En 2015, hors prise en charge thérapeutique, le type d'actions mises en œuvre par le centre suite à la survenue d'un effet indésirable est présenté dans le tableau AMPV13.

Tableau AMPV13. Actions entreprises par le centre concernant les effets indésirables (fiches A et B)

		Type d'action	N
Signalement à une autre vigilance par le centre*	Pharmacovigilance		68
	Hémovigilance		1
	Biovigilance		0
	Matérovigilance		0
	Autres		7
	Total		76
Mesures préventives concernant l'organisation**	Réparation ou remplacement du matériel défectueux		1
	Mise en place ou modification de procédure		15
	Autres		2
	Total		18

*73 effets indésirables ont fait l'objet d'un signalement à au moins une autre vigilance (2 des effets indésirables ont été signalés à la fois à la pharmacovigilance et à un autre système de vigilance, et 1 effet indésirable a été signalé à la fois à la pharmacovigilance et l'hémovigilance) (13 centres)

**15 centres ont mis en place des mesures préventives concernant l'organisation à la suite d'un effet indésirable (18 déclarations) 6 déclarations (5 centres) ont été signalées à une au moins une autre vigilance et ont été à l'origine de mesures préventives concernant l'organisation.

Au total, dans 24% des déclarations d'effets indésirables (88/366), au moins une action relative au signalement à une autre vigilance ou à la mise en place de mesures préventives ou correctives a été mise en œuvre. Il s'agit dans 21% des cas (76/366) de la transmission à une autre vigilance par le centre. Parmi ceux-ci, la majorité d'entre eux ont concerné une déclaration en pharmacovigilance (en lien avec les HSO). Pour rappel, une incitation à cette déclaration « double » (en AMP-vigilance et en pharmacovigilance, par chacun des correspondants) est systématiquement effectuée via l'outil AMP-vigie lors de la réception de l'accusé de réception de cette catégorie d'effet avec l'envoi d'un message type à l'attention du CLA. Néanmoins, force est de constater que parmi l'ensemble des déclarations d'HSO réceptionnée en AMP-vigilance, un grand nombre semble ne pas être déclaré parallèlement en pharmacovigilance puisque cette information est manquante dans 145 déclarations (soit 68%). Ce circuit multi-vigilance reste complexe et contraignant pour le déclarant. Une réflexion est en cours afin de simplifier les démarches administratives via le réacheminement automatique des déclarations d'AMP-vigilance, complétées si nécessaire de la fiche de stimulation ovarienne concernant les cas d'HSO, vers les centres régionaux de pharmacovigilance dont dépendent les déclarants. Néanmoins cette évolution de l'outil AMP-vigie est complexe à mettre en œuvre et une solution alternative pourrait être apportée avec la mise en œuvre du futur portail des vigilances (voir chapitre VI.6).

Dans ce contexte de transmission à une autre vigilance, une déclaration a particulièrement retenu notre attention et a été présentée au groupe de travail en AMP vigilance : il s'agissait de la découverte tardive (32SA) de malformations fœtales sévères ayant abouti à une interruption médicale de grossesse à 34SA. Cette AMP (FIV avec ICSI) a été réalisée à partir de sperme autoconservé et prélevé alors que le

patient était sous mycophénolate mofétil à une dose de 1g/j. Le risque malformatif avait été exposé au couple. La déclaration a été transmise en pharmacovigilance s'agissant d'un effet indésirable potentiellement en lien avec l'action tératogène du médicament et un bulletin des vigilances (bulletin n° 68 de janvier 2016, disponible sur le site www.ansm.sante.fr) de l'Agence nationale du médicament et des produits de santé a rappelé le caractère hautement tératogène de ce médicament et les précautions d'emploi.

Par ailleurs, dans seulement 5% des cas (18/366), les centres ont mis en place des mesures préventives ou correctives suites à leur déclaration d'effet indésirable. Il est à noter que ce chiffre reste stable et relativement faible (4% en 2014) et pourrait être le reflet de la part importante d'effets déclarés bien que considérés comme « inévitables », c'est-à-dire traduisant une prise en charge du patient jugée comme satisfaisante, notamment dans l'appréciation du rapport bénéfice/risque ayant donné lieu aux décisions de soins.

V.2.7 Activité de don ou événement donneur

Parmi les 366 effets indésirables, 6 cas concernaient des donneuses d'ovocytes. Ces événements sont peu fréquents (inférieur à 1%) et leur répartition depuis 2011 est présentée dans le tableau AMPV14 ci-dessous.

Tableau AMPV14. Répartition des effets indésirables chez les donneuses d'ovocytes depuis 2011

		2011	2012	2013	2014	2015
Stimulation ovarienne	HSO avec hospitalisation	0	2	1	1	2
	Autres	0	0	0	0	1
Geste clinique	Complications opératoires ou anesthésiques	2	1	0	1	3
	Maladie transmissible / événement infectieux	0	1	0	0	0
Total		2	4	1	2	6

Le détail des 6 déclarations réceptionnées en 2015 est résumé ci-après :

- un choc hémorragique sur hémopéritoine post-ponction ovocytaire ayant nécessité une reprise chirurgicale per-coelioscopique pour électro-coagulation et 10 jours d'hospitalisation (à noter, la mise en œuvre d'une mesure correctrice préventive consistant en la réalisation systématique d'un contrôle échographique lors de la survenue d'une évolution clinique inhabituelle pendant la phase de surveillance post-ponction) ;
- un hémopéritoine post-ponction ovocytaire ayant nécessité une reprise chirurgicale per-coelioscopique et 3 jours d'hospitalisation ;
- un hémopéritoine post-ponction ovocytaire ayant nécessité une reprise chirurgicale per-coelioscopique et 2 jours d'hospitalisation ;

- une torsion d'annexe 10 jours après la ponction ovarienne ayant nécessité une coelioscopie en urgence pour détorsion avec suite simple ;
- une hyperstimulation ovarienne modérée sans complication associée chez une donneuse de 28 ans ayant entraîné une hospitalisation de 4 jours ;
- une hyperstimulation ovarienne modérée sans complication associée chez une donneuse de 33 ans ayant entraîné une hospitalisation de 3 jours.

Parmi ces 6 déclarations, toutes ont été considérées comme sévères soit en raison de la typologie de l'événement (choc, hémopéritoine, torsion d'annexe), soit en raison de la durée d'hospitalisation des patientes (cas notamment des 2 déclarations d'hyperstimulation ovarienne). Concernant les hyperstimulations ovariennes, l'hospitalisation des patientes a essentiellement été justifiée par la mise en œuvre d'une surveillance clinico-biologique. Il ne s'agit donc pas *stricto sensu* d'effets indésirables sévères. En excluant ces 2 cas ou en les prenant en considération, les taux de complications chez les donneuses d'ovocytes (taux de 0,54% et taux de 0,81% respectivement) restent comparables aux données de la littérature scientifique^f qui font mention de la survenue de complications sévères allant de 0,11% à 1,03% avec une moyenne à 0,7% et de complications mineures (ayant justifiées une consultation médicale) pouvant aller jusqu'à 8,5%.

V.2.8 Activité d'autoconservation

Parmi les 366 effets indésirables, 3 cas concernaient les activités d'autoconservation. L'évolution du nombre de cas depuis 2014 (aucun cas en 2011, 2012 et 2013) est présentée dans le tableau AMPV15 ci-dessous :

Tableau AMPV15. Répartition des effets indésirables survenus dans le cadre d'activités d'autoconservation

		2014	2015
Stimulation ovarienne	HSO avec hospitalisation	.	1
Geste clinique	Complications opératoires ou anesthésiques	1	2
Total		1	3

Ces 3 effets indésirables concernaient :

- un hémopéritoine massif post-ponction ovocyttaire ayant nécessité une reprise chirurgicale per-coelioscopique avec ovariectomie unilatérale et 3 jours d'hospitalisation ;
- un hémopéritoine post-ponction chez une patiente sous anticoagulant à dose curative ayant nécessité 4 jours d'hospitalisation ;
- une hyperstimulation ovarienne sur un syndrome des ovaires polykystiques ayant nécessité 5 jours d'hospitalisation.

^f Complications related to ovarian stimulation and oocyte retrieval in 4052 oocyte donor cycles. D. Bodri, J.J. Guillén, A. Polo *et al* – Reproductive BioMedicine Online, Vol. 17 n°2, 2008, 137-243.

The incidence of both serious and minor complications in young women undergoing oocyte donation. K.N. Maxwell, I.N. Cholst and Z. Rosenwaks – Fertility and Sterility, Vol. 90 n°6, 2008, 2165-2171.

V.3 Incidents

V.3.1 Chiffres clés

Les chiffres clés relatifs aux incidents déclarés en 2015 sont représentés dans le tableau AMPV16.

Tableau AMPV16. Incidents 2014 – chiffres clés

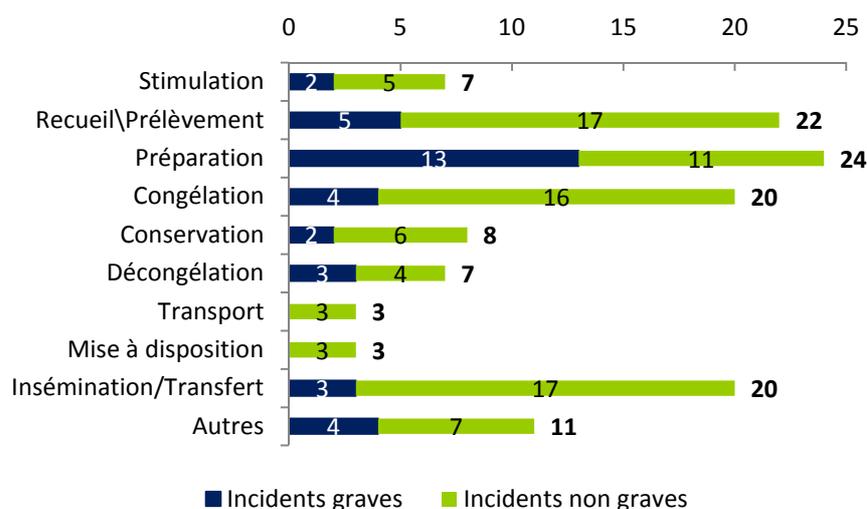
	Incidents
Nombre d'incidents	125
Nombre d'incidents graves	36
Fréquence des incidents graves	28,8%
Activités concernées*	.
. AMP	115
. Don	1
. Autoconservation	14

* Une déclaration d'incident peut concerner plusieurs activités (AMP, don, autoconservation) : 3 incidents sont liés aux activités d'AMP et d'autoconservation et 1 incident est lié aux trois activités

Parmi les 489 déclarations d'événements indésirables, l'Agence a reçu 125 déclarations d'accidents, d'erreur ou de pertes de gamètes ou d'embryons dont 28,8% étaient des incidents graves (n=36), c'est-à-dire susceptible d'entraîner des effets indésirables graves ou d'occasionner une erreur d'attribution ou une perte de gamètes, tissus germinaux ou embryons avec perte de chance totale de procréation sur la tentative ou pour le couple.

V.3.2 Répartition des incidents par étape du processus

Afin d'identifier les étapes du processus les plus à risque d'incidents, la répartition des incidents par étape du processus et par gravité est représentée à la figure AMPV8 ci-après.



Les étapes du processus apparaissant comme les plus à risque d'incidents sont :

- Le recueil/prélèvement des gamètes (18%)
- La préparation des gamètes/embryons (19%)
- La congélation des gamètes/embryons (16%)
- L'insémination/transfert (16%)

Parmi les incidents survenus lors de la préparation, environ 60% concernaient des incidents graves, c'est-à-dire pour lesquels l'incident a eu pour conséquence une perte totale des gamètes ou embryons sur la tentative. Inversement, lors de l'étape de stimulation ovarienne et de conservation, il s'agit plus particulièrement d'incidents non graves (respectivement 88% et 59%). Les étapes qui ont été renseignées comme « Autres » correspondaient notamment à la réception des gamètes, aux accords administratifs (décongélation, transfert d'embryon), à la conservation informatique des données et au bilan biologique pré - AMP.

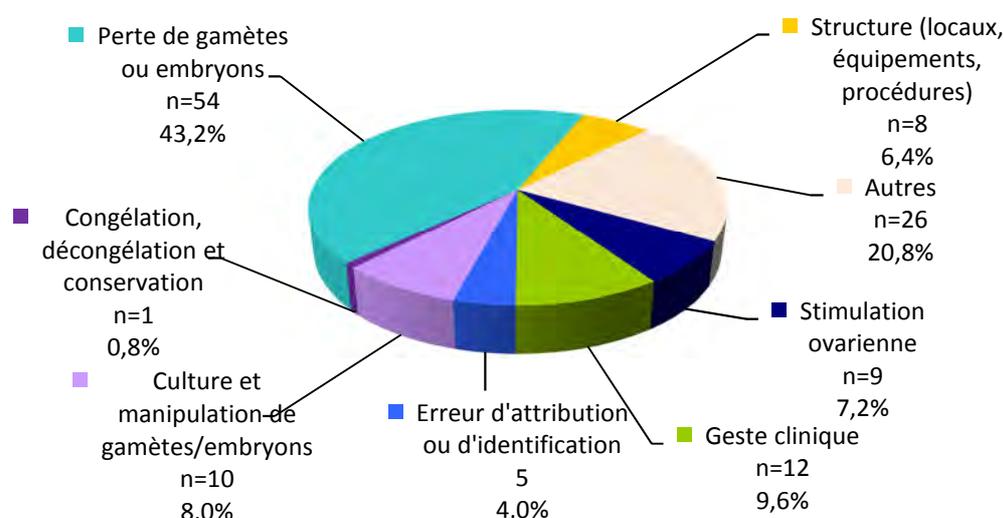
V.3.3 Répartition des incidents selon la typologie

Pour l'année 2015, parmi les 125 incidents déclarés :

- 54 (43,2%) concernent une perte ou une destruction accidentelle, partielle ou totale, de gamètes ou d'embryons par maladresse, transport inapproprié, équipement défectueux, perte de traçabilité (chiffre stable par rapport à 2014 : 56 cas, soit 41%) ;
- 12 (9,6%) concernent un accident ou une erreur lors du geste clinique (insémination, ponction, transfert d'embryons) tels des retards de passage au bloc opératoire empêchant la réalisation de la ponction ou le non-respect de la prescription hormonale ;
- 10 (8%) concernent des problématiques observées lors de la culture ou de la préparation des gamètes ou embryons telles des contaminations microbiologiques, une baisse inhabituelle du taux de fécondation ou une fréquence anormale haute d'altération des gamètes ;
- 8 (6,4%) sont en lien avec la structure (locaux, équipements, procédures) comme le constat répété d'odeurs anormales dans les locaux, des pannes électriques ou des contaminations microbiologiques.

L'ensemble des incidents répartis selon leur typologie est représenté dans la figure AMPV9 ci-après.

Figure AMPV9. Répartition des incidents selon leur typologie



Les incidents classés comme « Autres » (26 soit 20,8%) concernaient :

- Le non-respect des obligations réglementaires inhérent aux couples (problème d'identification, fraude, etc.) ;
- Les autres typologies en lien avec les gamètes, embryons ou tissus germinaux telles la destruction accidentelle d'embryons en cours d'incubation, une erreur sur le choix de l'embryon à transférer parmi l'ensemble des embryons du couple ou bien le non-respect du circuit risque viral ;
- Les typologies « autres » proprement dites telles des fusions de dossiers dans un logiciel de traitement informatisé des données, une incompatibilité des versions du logiciel de traitement informatisé des données entre différents centres empêchant le transfert des dossiers ou une panne de la centrale de traitement d'air de la salle de préparation

L'évolution entre 2011 et 2015 de la distribution des incidents par typologie est présentée dans le tableau AMPV17 ci-dessous.

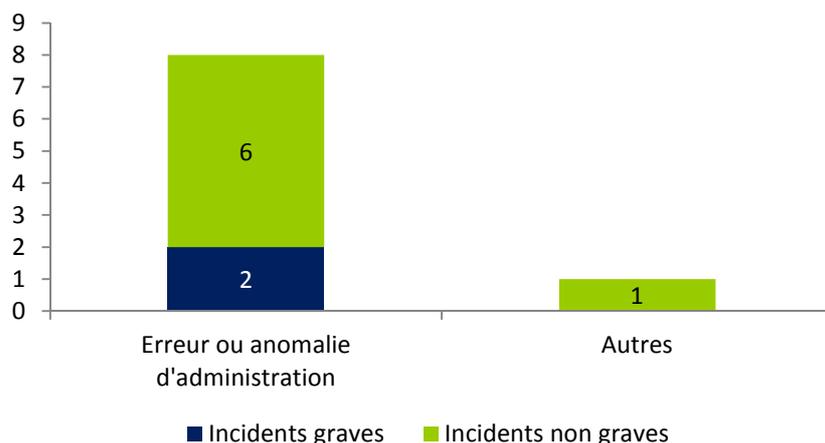
Tableau AMPV17. Distribution des incidents par typologie entre 2011 et 2015

	2011	2012	2013	2014	2015
Stimulation ovarienne	1	9	7	16	9
Geste clinique	5	4	8	6	12
Erreur d'attribution/identification	7	7	5	5	5
Culture et manipulation de gamètes/embryons	8	5	9	25	10
Perte de gamètes/embryons	45	39	55	56	54
Structure (locaux, équipements, procédures)	5	15	10	10	8
Congélation, décongélation et conservation	1
Autres	6	11	13	18	26
Total	77	90	107	136	125

V.3.3.1 Incidents relatifs à la stimulation

La distribution des incidents relatifs à la stimulation ovarienne selon leur gravité est présentée à la figure AMPV10a ci-après (n=9).

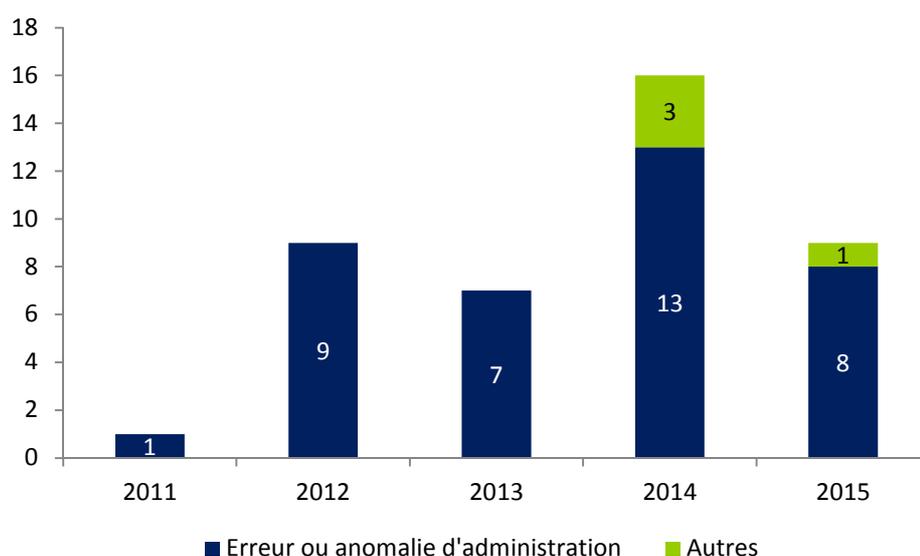
Figure AMPV10a. Répartition des incidents relatifs à la stimulation ovarienne selon leur gravité (n=9)



Parmi les 9 incidents déclarés concernant la stimulation ovarienne, plus de 88% (8/9) concernent des erreurs ou anomalies d'administration de traitement (erreur de dose, erreur de jour, erreur de médicament) qui sont pour la plupart des incidents non graves. L'autre incident concernait une erreur de transmission des résultats du dosage de la β -HCG.

L'évolution de la répartition des incidents relatifs à la stimulation ovarienne est représentée dans la figure AMPV10b.

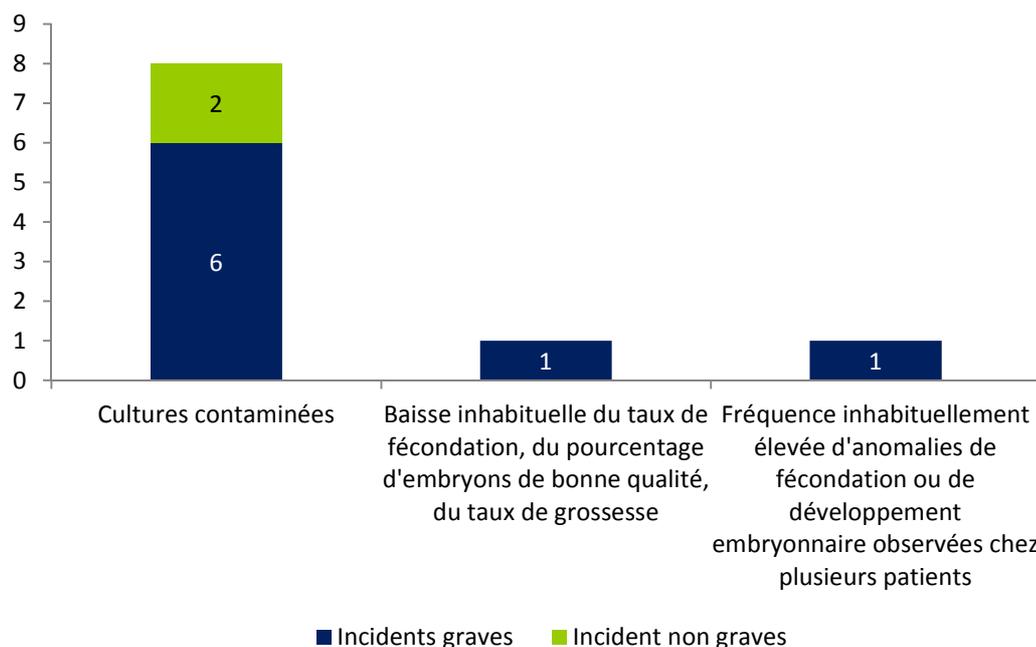
Figure AMPV10b. Evolution de la répartition des incidents relatifs à la stimulation ovarienne



V.3.3.2 Incidents relatifs à la culture et à la préparation des gamètes ou embryons

La distribution des incidents relatifs à la culture et préparation des gamètes ou des embryons, selon leur gravité, est présentée à la figure AMPV11a.

Figure AMPV11a. Répartition des incidents relatifs à la culture et préparation des embryons / gamètes selon leur gravité (n=10)



Les incidents lors de la culture et la préparation des gamètes ou des embryons représentent 8% des déclarations d'incidents et sont majoritairement des incidents graves (80%) car ils ont entraîné une perte totale des gamètes ou des embryons sur la tentative.

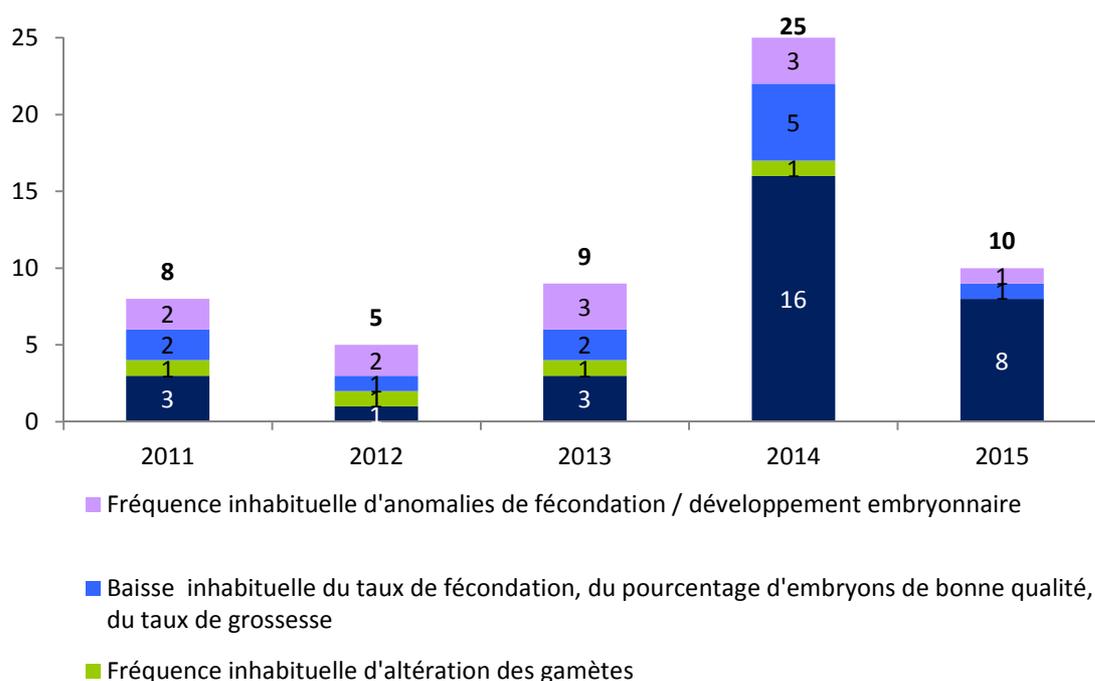
Parmi ces incidents, 80% (8/10) concernent des cultures contaminées qui pour la plupart sont des incidents graves. Plus de 60% de ces contaminations étaient d'origine spermatique (5/8) et les autres d'origine environnementale (1/8), manportée (1/8) ou liée à la patiente (1/8).

Les deux autres incidents relatifs à la culture concernent, pour l'un, une fréquence inhabituellement élevée d'altération des embryons (taux de triploïdie anormal) possiblement en lien avec une modification du transfert thermique entre la platine chauffante et un nouveau lot de boîtes de culture et, pour l'autre, une baisse inhabituelle du taux de grossesses lors des inséminations possiblement en lien avec l'utilisation d'un nouveau lot de pipettes dont le procédé de stérilisation avait été modifié par le fabricant sans information des utilisateurs (passage à l'oxyde d'éthylène au lieu d'une irradiation par faisceau ionisant). Ces deux déclarations ont également fait l'objet d'une transmission en matériovigilance afin de disposer des résultats des investigations des fabricants. Concernant l'incident avec les pipettes compte-gouttes, une enquête a été réalisée par l'Agence de la biomédecine auprès

des centres. Dix-huit centres ont répondu et parmi eux, 15 n'utilisaient pas ce type de matériel ou n'utilisaient pas cette référence de pipette. Deux centres utilisaient cette référence de pipettes mais avec d'autres lots stérilisés par irradiation. Enfin, un centre a signalé utiliser ces pipettes pour le traitement du sperme en insémination mais aussi pour les tests de migration survie des spermatozoïdes. Le lot concerné, stérilisé par l'oxyde d'éthylène n'avait pas encore été utilisé par ce centre qui disposait d'un autre lot, également stérilisé à l'oxyde d'éthylène, et dont l'usage avait été validé par la réalisation de tests de survie à 24 heures en laissant la préparation de sperme dans le compte-goutte sans observation de différence avec les préparations laissées classiquement en tubes. Enfin, le fabricant a adressé un courrier à l'ensemble de ces clients utilisateurs pour les informer du changement de procédé de stérilisation.

L'évolution de la répartition des incidents relatifs à la culture et préparation des gamètes/embryons est représentée dans la figure AMPV11b.

Figure AMPV11b. Evolution de la répartition des incidents relatifs à la culture et préparation des gamètes/embryons



On observe en 2015 une nette baisse des déclarations relatives à des contaminations de cultures avec des valeurs avoisinant celles de 2013. Aucune explication tangible ne permet d'expliquer ce retour à des valeurs basses puisqu'aucun changement n'a été apporté à la réglementation ni aucune recommandation émise sur le renforcement des mesures destinées à limiter les risques de contaminations.

V.3.3.3 Incidents relatifs à la perte ou la destruction des embryons ou des gamètes selon leur gravité

La distribution des incidents relatifs à une perte ou à une destruction de gamètes ou d'embryons est présentée dans le tableau AMPV18 ci-après.

	Incidents non graves	Incidents graves	Total
Maladresse ou incident lié à un environnement ou à un matériel particulier	27	5	32
Conservation ou décongélation inappropriée	4	3	7
Transport inapproprié	1	0	1
Équipement défectueux	5	3	8
Perte de paillettes ou rupture de paillettes	3	0	3
Perte de traçabilité	1	0	1
Acte de malveillance	1	0	1
Autres	1	0	1
Total	43	11	54

Cinquante-quatre incidents (43%) rapportés en 2015 concernent des pertes ou des destructions accidentelles, partielles ou totales, de gamètes ou d'embryons. Il s'agit le plus souvent d'incidents non graves (79%). Dans trois-quarts des cas, ces incidents sont en rapport soit avec une difficulté ou une erreur liée à la gestuelle technique, soit avec un équipement ou un matériel défectueux. Pour rappel, une perte totale des gamètes ou embryons sur la tentative est considéré comme un incident grave.

Pour illustrer cette problématique, l'Agence de la biomédecine a réceptionné une déclaration faisant état de la remontée en température d'un récipient cryogénique à remplissage manuel contenant des ovocytes vitrifiés provenant de patientes prises en charge pour préservation de la fertilité. Cette déclaration, parvenue également en matériovigilance, a motivé l'envoi d'un courrier par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé à l'ensemble des utilisateurs. Par ailleurs, une sensibilisation des acteurs en AMP a été faite par l'Agence de la biomédecine via la diffusion dans le bulletin d'AMP-vigilance d'un focus sur les mesures à mettre en place pour réduire les risques de défaillance matérielle lors de l'utilisation de récipients à remplissage manuel.

Les préconisations émises afin de mieux sécuriser les échantillons biologiques conservés dans de tels équipements sont résumées ci-après :

1- Avant toute opération de remplissage, il est recommandé d'évaluer la quantité d'azote liquide s'étant évaporée depuis le précédent remplissage. Ce contrôle doit faire l'objet d'une traçabilité et toute évaporation excessive doit être signalée à la personne responsable du centre ;

2- Les opérations de remplissage doivent éviter tout choc sur l'enveloppe interne et notamment au niveau du col du récipient ;

3- Le niveau d'azote liquide ne doit pas dépasser le seuil maximal établi par le fabricant sous peine d'endommager le col du récipient. En conséquence, il ne faut pas remplir les récipients à « bouchon

flottant » ;

4- Pour éviter le dépassement du seuil haut, il est important de contrôler le niveau d'azote lors des opérations de remplissage du récipient et, à cette fin, il est recommandé de diminuer le débit pour éviter tout bouillonnement et formation de vapeur pouvant gêner le contrôle visuel ;

5- Toute observation d'anomalie, telles des altérations de la peinture du revêtement extérieur ou des zones de condensation, peut être le témoin d'un mésusage ou d'une perte des caractéristiques d'isolation du récipient et devra être signalée à la personne responsable ;

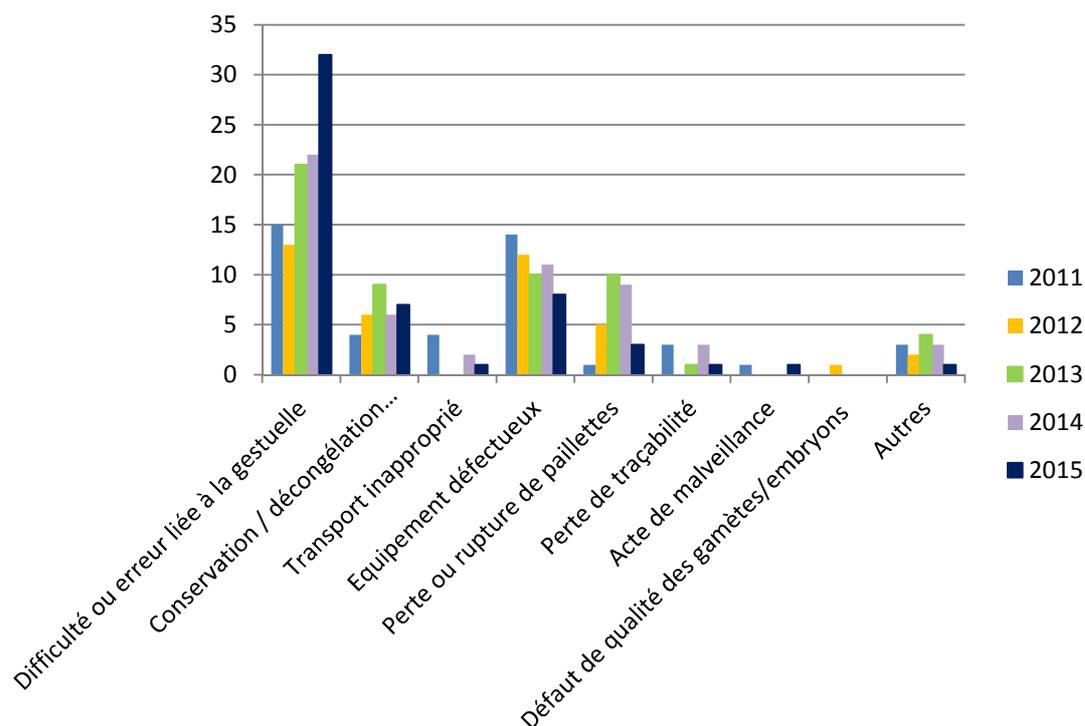
6- En cas d'anomalies constatées ou d'évaporation excessive, il peut être nécessaire de transférer le contenu du récipient vers un récipient de secours afin de pouvoir procéder à sa vérification par le fournisseur ;

7- Enfin, il peut être également utile d'équiper les récipients cryogéniques d'une alimentation automatisée et de contrôles de niveau et de température avec report des alarmes.

Un groupe de travail sur ce sujet sera mis en place en 2016 et les recommandations qui en seront issues pourront être intégrées, si nécessaire, dans les règles de bonnes pratiques en AMP.

L'évolution entre 2011 et 2015 de la répartition des incidents relatifs à la perte ou la destruction des gamètes ou des embryons est représentée dans la figure AMPV12 ci-après.

Figure AMPV12. Evolution de la répartition des incidents relatifs à la perte ou la destruction des gamètes ou des embryons

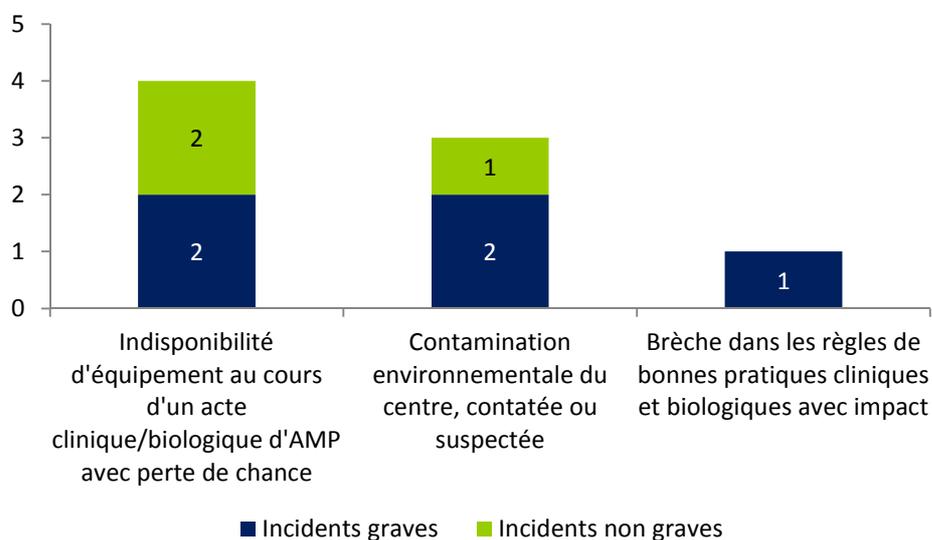


Depuis 2012, on observe dans cette typologie d'incidents une augmentation du nombre de déclarations relatives à des difficultés ou à des erreurs liées à la gestuelle technique ainsi qu'une augmentation de leur proportion, passant de 33% à 59%. Ce phénomène peut s'expliquer par une technicité accrue des méthodes de préparations des gamètes ou des embryons augmentant les risques, par des maladresses du personnel parfois en relation avec une surcharge d'activité mais également par une meilleure notification de ces événements. Dans la très forte majorité des cas, il s'agit d'incidents isolés et le plus souvent multifactoriel.

V.3.3.4 Incidents relatifs à la structure

La répartition des incidents relatifs à la structure selon leur gravité est présentée à la figure AMPV13a.

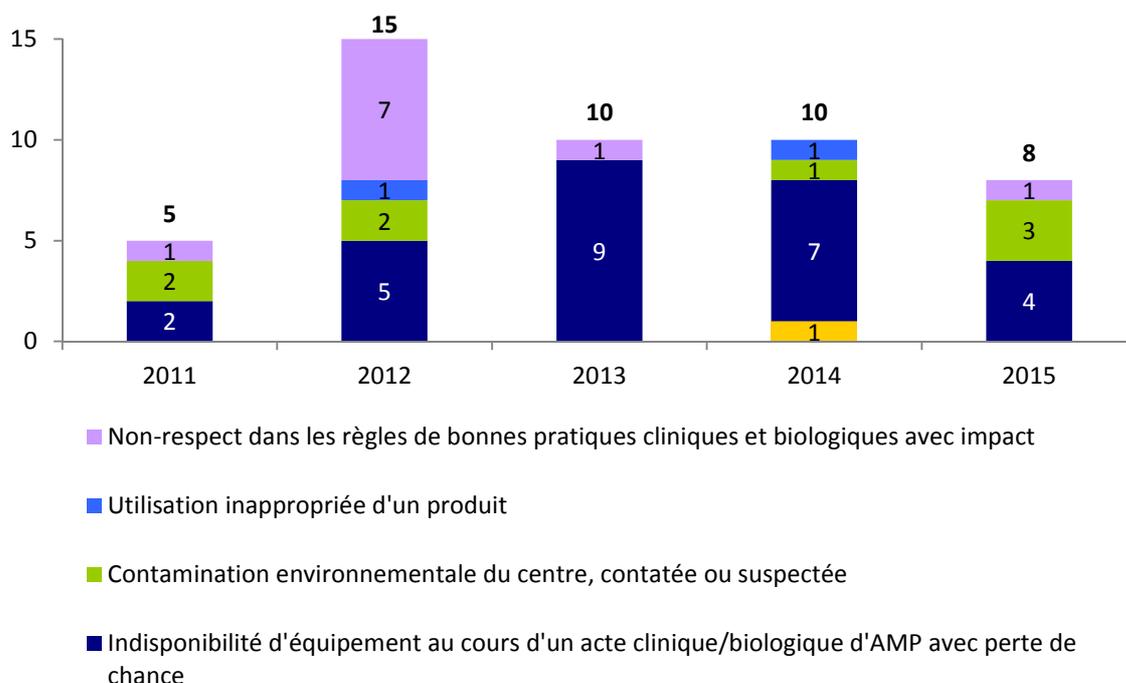
Figure AMPV13a. Répartition des incidents relatifs à la structure selon leur gravité (n=8)



En 2015, 8 incidents relatifs à la structure ont été rapportés. Il s'agit pour plus de la moitié d'incidents graves (62,5%). La typologie la plus fréquente concerne une indisponibilité d'équipement au cours d'un acte clinique/biologique d'AMP avec perte de chance.

L'évolution de la répartition des incidents relatifs à la structure est représentée dans la figure AMPV13b.

Figure AMPV13b. Evolution de la répartition des incidents relatifs à la structure



V.3.3.5 Erreurs d'identification

En 2015, 4 erreurs d'identification ont été déclarées et concernaient :

- une erreur d'attribution de spermatozoïdes découverte à la fin de l'insémination des ovocytes en fécondation in vitro classique. Les ovocytes n'ont pas été conservés ;
- une erreur d'attribution d'un embryon lors du transfert, liée à l'inattention du technicien et à l'organisation mise en place pour l'étiquetage des boîtes de transfert. La patiente a reçu un traitement abortif et le processus d'identitovigilance de l'établissement a été modifié ;
- une erreur d'étiquetage d'ovocytes au décours d'une ponction folliculaire aboutissant à la destruction du tube mal étiqueté. La procédure d'étiquetage du centre a été révisée suite à cet événement ;
- la mise en évidence d'une discordance sur l'identification de 2 paillettes d'embryons (les couleurs des joncs et des visiotubes utilisés différaient des informations transcrites dans le dossier patient, le registre et le système d'information). L'enquête n'a pas permis de lever le doute sur l'identification des embryons cryoconservés et les paillettes ont été détruites. La procédure de vitrification a été révisée suite à cet incident.

Ces erreurs d'identification ou d'attribution, dont l'une a abouti au transfert d'un embryon ne correspondant pas aux caractéristiques du couple, font parties des événements à impact fort justifiant, au-delà des mesures correctives prises localement, le renforcement des mesures barrières présentes dans les règles de bonnes pratiques en assistance médicale à la procréation et qui font actuellement l'objet d'une révision par l'Agence de la biomédecine.

V.3.4 Gravité / Conséquences

Tout comme pour les effets indésirables, la gestion des déclarations d'incidents par l'Agence de la biomédecine est notamment basée sur le niveau de gravité des conséquences des événements rapportés. Pour les incidents, seul le caractère grave ou non grave est pris en compte.

L'évolution des incidents en fonction de la gravité est présentée dans le tableau AMPV19 ci-après.

Tableau AMPV19. Evolution des incidents en fonction de la gravité

	2011		2012		2013		2014		2015	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Incidents non graves	48	62,3	53	58,9	82	76,6	80	58,8	89	71,2
Incidents graves	29	37,7	37	41,1	25	23,4	56	41,2	36	28,8
Total	77		90		107		136		125	

Les incidents non graves représentent plus de 70% des incidents rapportés et sont sans grande valeur ajoutée en matière de santé publique. Seuls 36 incidents graves ont été déclarés en 2015. Pour rappel,

un incident est considéré comme grave s'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 perte de chance totale de procréation sur la tentative ou pour le couple ou le patient.

Parmi les 125 incidents déclarés, 98 étaient susceptibles d'entraîner une perte de gamètes, embryons ou tissus germinaux et donc d'aboutir à une perte de chance partielle ou totale qui a dans certains cas été évitée grâce à des mesures de récupération (mesures barrières). Ces incidents et leur impact sur les couples ou les patients sont présentés dans le tableau AMPV20 ci-dessous.

Tableau AMPV20. Nombre de patients/couples avec une perte de gamètes, embryons et tissus germinaux avérée ou potentielle

	Gamètes	Embryons	Tissus germinaux
Nombre d'incidents concernés	31	64	3
Nombre de patients/ couples concernés	55	189	478
Dont nombre de patients/couples avec une perte de gamètes, embryons ou tissus germinaux avérée ou potentielle			
- avec perte de procréation potentielle	14	13	0
- avec perte de procréation partielle	8	27	0
- avec perte de procréation totale	5	18	0

V.3.5 Actions entreprises par le centre

Le type d'actions mises en œuvre par le centre concernant les incidents est présentée dans le tableau AMPV21.

Tableau AMPV21. Actions entreprises par le centre concernant les incidents (fiches A et B)

Type d'action	N	
Signalement à une autre vigilance par le centre*	Pharmacovigilance	0
	Hémovigilance	0
	Biovigilance	2
	Matérovigilance	11
	Autres	7
	Total	20
Mesures préventives concernant l'organisation**	Réparation ou remplacement du matériel défectueux	16
	Mise en place ou modification de procédure	47
	Autres	16
	Total	79

*17 incidents ont fait l'objet d'un signalement à au moins une autre vigilance (2 de ces incidents ont été signalés à

la fois à la matériovigilance et à un autre système de vigilance, et 1 incident a été signalé à la fois à la biovigilance et à la matériovigilance).

**62 incidents signalés par 32 centres ont été à l'origine de mesures préventives concernant l'organisation.

Globalement, dans 79% des déclarations d'incidents (99/125), au moins une action locale relative au signalement à une autre vigilance (16%) ou à la mise en place de mesures préventives ou correctives (63%) a été faite.

V.3.6 Activité de don

Parmi les 125 incidents, seul 1 incident concernait le don de gamètes mais également les activités d'AMP et d'autoconservation. Il s'agissait de problèmes d'identité détecté dans plusieurs systèmes d'information d'un établissement mais sans erreur avérée grâce au contrôle effectué sur les dossiers papier. Cet événement s'est produit lors des fusions de dossiers entre le logiciel utilisé en AMP et celui utilisé dans l'établissement pour la gestion du dossier médical et le pilotage de la prise en charge en raison de divergences dans l'un ou l'autre des systèmes sur l'identité ou le numéro unique d'identification de certains patients (erreurs de saisie).

V.3.7 Activité d'autoconservation

Parmi les 14 déclarations d'incidents qui concernent l'autoconservation, 7 sont relatives à une autoconservation en vue de préservation de la fertilité et 7 à une autoconservation dans le cadre de l'AMP. La distribution de ces incidents en fonction de leur typologie ainsi que leur évolution entre 2011 et 2015 est représentée dans le tableau AMPV22 ci-après.

		2011	2012	2013	2014	2015
Stimulation ovarienne	Erreur ou anomalie d'administration	1	0	0	0	0
Erreur d'attribution/identification	Erreur d'identification/ d'attribution de gamètes ou d'embryons	0	0	0	1	0
Culture et manipulation de gamètes/embryons	Cultures contaminées (en dehors de la contamination liée à une infection de l'un ou l'autre des conjoints concernés)	0	0	0	0	1
Perte de gamètes/embryons	Maladresse ou incident lié à un environnement ou à un matériel particulier	1	0	1	2	1
	Conservation / décongélation inappropriée	0	0	3	0	1
	Transport inapproprié	2	0	0	2	1
	Équipement défectueux	0	1	3	0	2
	Perte de paillettes ou rupture de paillettes	0	1	3	2	1
	Perte de traçabilité	0	0	1	0	0
	Autres	1	0	0	0	0
	Total	4	2	11	6	6
Structure (locaux, équipements, procédures)	Perte de confidentialité ou de sécurité	0	0	0	1	0
	Indisponibilité d'équipement au cours d'un acte clinique/biologique d'AMP avec perte de chance	0	1	0	0	0
	Contamination environnementale du centre, constatée ou suspectée	0	0	0	0	1
	Brèche dans les règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques avec impact	0	2	0	0	0
	Total	0	3	0	1	1
Autres	Non-respect des obligations réglementaires inhérent au couple	0	0	1	0	0
	Autres	0	3	2	6	6
Total		5	8	14	14	14

Ces 14 incidents concernent principalement des pertes de gamètes ou d'embryons (43%) (difficulté ou erreur liée à la gestuelle technique, transport inapproprié, perte ou rupture de paillette). Six autres incidents ont été renseignés comme « Autres » (ex : dysfonctionnement des récipients cryogéniques, dysfonctionnement du système d'information, ...). Ces 14 incidents sont répartis en 5 incidents graves et 9 non graves.

V.4. Répartitions des déclarations par région

La répartition des événements indésirables (effets indésirables et incidents) en fonction de l'activité et des régions est représentée dans le tableau AMPV23 ci-dessous.

Tableau AMPV23. Répartition des événements indésirables en fonction de l'activité et des régions

Région	AMP		Don		Autoconservation	
	Nombre d'événements	Fréquence des événements graves	Nombre d'événements	Fréquence des événements graves	Nombre d'événements	Fréquence des événements graves
Guadeloupe	1	0,0%	0	.	0	.
La Réunion	6	83,3%	0	.	0	.
Ile-de-France	130	57,7%	2	50,0%	9	44,4%
Champagne-Ardenne	8	62,5%	2	100%	0	.
Picardie	22	81,8%	0	.	0	.
Haute-Normandie	14	85,7%	0	.	0	.
Centre	13	84,6%	1	100%	0	.
Basse-Normandie	9	66,7%	1	100%	0	.
Bourgogne	29	100%	0	.	0	.
Nord - Pas-de-Calais	15	80,0%	0	.	1	100%
Lorraine	5	100%	0	.	1	0,0%
Alsace	14	71,4%	0	.	0	.
Franche-Comté	9	100%	0	.	1	100%
Pays de la Loire	36	75,0%	0	.	2	50,0%
Bretagne	14	85,7%	1	100%	1	0,0%
Poitou-Charentes	1	100%	0	.	0	.
Aquitaine	22	86,4%	0	.	0	.
Midi-Pyrénées	9	88,9%	0	.	1	100%
Limousin	17	100%	0	.	0	.
Rhône-Alpes	31	80,6%	0	.	0	.
Auvergne	2	50,0%	0	.	0	.
Languedoc-Roussillon	21	85,7%	0	.	0	.
Provence-Alpes-Côte d'Azur	44	88,6%	0	.	1	0,0%

En 2015, 83 centres d'AMP (centres clinico-biologiques d'AMP ou laboratoires d'IA) répartis dans 23 régions ont fait au moins une déclaration d'AMP vigilance. Aucune déclaration n'a été reçue de Martinique (qui dispose d'un centre clinico-biologique) ou de Corse (qui dispose d'un laboratoire d'insémination artificielle). C'est également le cas pour la Guyane et Mayotte, mais ces deux régions

n'ont ni centre clinico-biologique ni laboratoire d'insémination. Dans les autres régions, en moyenne près de 21 déclarations d'AMP vigilance ont été faites par région avec des extrêmes allant de 1 déclaration à 130 déclarations.

Le nombre et le pourcentage de centres d'AMP actifs et déclarants en 2015 par région est présenté dans le tableau AMPV24 et dans le tableau AMPV25.

Tableau AMPV24. Nombre de centres clinico-biologiques (CCB) ayant déclaré au moins un événement indésirable au cours de l'année 2015

Région	CCB ayant déclaré au moins un événement indésirable en 2015	Nombre de centres clinico-biologiques pratiquant la FIV*	% de centres déclarants	Nombre de ponctions**
Alsace	2	2	100%	2535
Aquitaine	4	5	80%	4056
Auvergne	2	2	100%	1773
Basse-Normandie	2	2	100%	1278
Bourgogne	1	1	100%	1145
Bretagne	4	5	80%	4607
Centre	3	4	75%	2224
Champagne-Ardenne	2	3	67%	1841
Franche-Comté	2	2	100%	905
Guadeloupe	1	1	100%	362
Haute-Normandie	3	3	100%	2217
Ile-de-France	19	20	95%	24757
La Réunion	2	2	100%	1572
Languedoc-Roussillon	3	4	75%	3203
Limousin	1	1	100%	661
Lorraine	2	4	50%	2528
Martinique		1	0%	166
Midi-Pyrénées	2	2	100%	2392
Nord - Pas-de-Calais	4	6	67%	5547
Pays de la Loire	5	7	71%	5329
Picardie	3	3	100%	1750
Poitou-Charentes	1	2	50%	1222

Région	CCB ayant déclaré au moins un événement indésirable en 2015	Nombre de centres clinico-biologiques pratiquant la FIV*	% de centres déclarants	Nombre de ponctions**
Provence-Alpes-Côte d'Azur	5	8	63%	7429
Rhône-Alpes	7	10	70%	9919
Total	80	100	80%	89418

* Un centre clinico-biologique (Clinique des Noriets à Vitry sur Seine) n'a pas envoyé son rapport d'activité avant le gel de base pour l'année 2014

** nombre de ponctions (ou déconglations pour les TEC) quelles que soient l'origine des gamètes et la technique utilisée (activité 2014)

De manière globale, 80 des 101 centres clinico-biologiques (79%) ont fait au moins une déclaration d'AMP vigilance en 2015. Pour 11 régions, la totalité des centres clinico-biologiques de la région ont fait au moins une déclaration d'AMP vigilance 2015.

Tableau AMPV25. Nombre de centres d'AMP ayant déclaré au moins un événement indésirable au cours de l'année 2015 concernant l'activité d'insémination artificielle (IA)

Région	Centres ayant déclaré un événement concernant l'IA en 2015		Nombre de centres pratiquant l'IA*		Nombre d'IA (intraconjugales et avec sperme de donneur) (activité 2014)
	Centres clinico-biologiques	Laboratoires d'IA	Centres clinico-biologiques pratiquant l'IA	Laboratoires d'IA	
Alsace	1	1	2	9	1796
Aquitaine	1	1	5	6	2343
Auvergne	.	.	2	0	694
Basse-Normandie	.	.	2	3	825
Bourgogne	.	.	1	4	831
Bretagne	1	.	5	5	2908
Centre	.	.	4	2	1224
Champagne-Ardenne	.	1	3	3	1478
Corse	.	.	0	1	108
Franche-Comté	.	.	2	0	427
Guadeloupe	.	.	1	0	19
Haute-Normandie	.	.	3	0	737
Ile-de-France	2	.	19	15	17479
La Réunion	.	.	2	0	408
Languedoc-Roussillon	1	.	4	4	1168

Région	Centres ayant déclaré un événement concernant l'IA en 2015		Nombre de centres pratiquant l'IA*		Nombre d'IA (intraconjugales et avec sperme de donneur) (activité 2014)
	Centres clinico-biologiques	Laboratoires d'IA	Centres clinico-biologiques pratiquant l'IA	Laboratoires d'IA	
Limousin	.	.	1	2	273
Lorraine	.	.	4	2	1905
Martinique			1		48
Midi-Pyrénées	1	.	2	5	1465
Nord - Pas-de-Calais	.	.	5	4	4050
Pays de la Loire	.	.	7	5	3189
Picardie	.	.	3	2	1423
Poitou-Charentes	.	.	2	3	910
Provence-Alpes-Côte d'Azur	2	.	8	9	4282
Rhône-Alpes	.	.	10	6	6478
Total	9	3	98	90	56468

* 2 laboratoires d'insémination artificielle (LABM Labazur Armorique à Lannion et le LBM Bioavenir Site Ermont à Ermont) et 1 centre clinico-biologique (Clinique des Noriets à Vitry sur Seine) n'ont pas envoyé leurs rapports avant le gel de base pour l'année 2014.

Seuls 3 des 90 laboratoires d'insémination artificielle (3,3%) ont fait une déclaration d'AMP vigilance en 2015. Ce chiffre relativement faible est comparable aux années antérieures et peut être le reflet à la fois de la bonne maîtrise des risques liés à une pratique d'insémination standardisée mais également d'une relative sous-notification en lien avec un exercice médical pratiqué en libéral et de préparations réalisées dans des laboratoires de biologie médical peut-être moins informés du dispositif d'AMP vigilance.

VI. Bilan des autres actions 2015

VI.1 Appui par le groupe de travail AMP vigilance

Le groupe de travail AMP vigilance composé d'experts externes et d'évaluateurs internes s'est réuni 3 fois à l'Agence de la biomédecine en 2015. De plus, ses membres ont été sollicités à plusieurs reprises par le pôle sécurité-qualité de l'Agence de la biomédecine via AMP Vigie pour contribuer à la réflexion et à l'expertise de déclarations d'AMP vigilance. La liste des membres du groupe de travail AMP vigilance ainsi que le planning des réunions pour l'année 2015 sont présentés à l'Annexe II.

VI.2 Thématique « Hémopéritoines »

Parmi les effets indésirables déclarés en AMP vigilance, les hémopéritoines représentent en moyenne 11% des cas depuis 2010. Il s'agit de la complication la plus fréquente en lien avec la ponction ovocytaire. Au niveau national, en rapportant ce nombre de déclarations à l'activité de ponction, le taux d'hémopéritoines est de l'ordre de 0.07% en 2012.

Aussi il a été décidé compte-tenu de la criticité de ce type d'événement d'avoir une réflexion plus approfondie sur cette problématique et de mettre en place une étude destinée d'une part à aider les centres pour l'analyse systémique des causes pouvant favoriser la survenue d'un saignement et orienter les mesures correctives locales et d'autre part, à tenter d'identifier des facteurs de risques prédictifs de survenue d'hémopéritoines en comparant les cas à des témoins.

Les cas correspondent aux femmes concernées par les déclarations d'AMP vigilance faisant mention d'un hémopéritoine sévère post-ponction ovocytaire c'est-à-dire avec saignement supérieur à 350ml ou une hospitalisation supérieure à 24h ou une reprise chirurgicale pour traiter l'hémorragie ou un acte transfusionnel.

Les témoins correspondent aux deux patientes ayant eu un prélèvement d'ovocytes en vue de FIV, de don ou de préservation de la fertilité, les jours précédant immédiatement le cas, dans le même centre, par d'autres opérateurs si possible, sans qu'un diagnostic d'hémopéritoine n'ait été fait (quel que soit son degré de gravité).

Le questionnaire, présenté en Annexe III, a été élaboré et validé par le groupe de travail en AMP vigilance et testé sur les déclarations d'hémopéritoine réceptionnée fin 2015.

Le nombre minimum de sujets nécessaires à l'étude des facteurs de risque est estimé à 150 cas et 300 témoins pour permettre de mettre en évidence un Odds Ratio au moins égal à 2 pour un risque de première espèce de 0.05 et une puissance de 90%. En conséquence et à raison d'un nombre attendu de cas évalué à 40/an, la durée prévisionnelle de l'enquête est de 3 à 4 ans.

VI.3 Alertes épidémiologiques liées aux nouveaux risques infectieux

Les alertes épidémiologiques liées aux nouveaux risques infectieux sont en dehors du champ de l'AMP

vigilance (puisqu'il s'agit de la gestion de risques a priori) néanmoins, l'AMP vigilance apporte par son retour d'expérience des informations précieuses pour leur élaboration.

L'évaluation des risques infectieux liés aux voyages fait partie intégrante de l'interrogatoire des donneurs ou des patients lors de leur prise en charge en AMP, particulièrement lors des dons pour autrui. Cette étape importante est rappelée dans la directive européenne relative aux tissus et aux cellules (directive 2004/23/CE). Néanmoins, l'appréciation de ces risques et leur impact dans les activités d'AMP sont difficiles à estimer en raison d'une part, de l'absence d'outil permettant une recherche simple des pathogènes en fonction des zones géographiques et d'autre part, du manque de données bibliographiques sur les conséquences du risque. D'une façon générale, les mêmes constats sont réalisés pour les autres éléments issus du corps humain (organes, tissus, cellules, lait maternel).

L'Agence de la biomédecine souhaite revoir, en lien à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm), le mode de communication sur ces risques (jusqu'alors, la communication était essentiellement axée sur les organes/tissus/cellules par l'intermédiaire de courriers aux équipes sur les risques épidémiques par agents pathogènes) pour l'élargir aux situations endémiques en incluant l'ensemble des éléments issus du corps humain (dont les gamètes en fonction du risque de transmission) et en favorisant une recherche par zone géographique et non plus par agent pathogène. Par ailleurs, toujours en lien avec l'Ansm, l'Agence de la biomédecine souhaite que soient revues les recommandations concernant les mesures à mettre en œuvre, le cas échéant, vis-à-vis de la sélection des donneurs (tests biologiques complémentaires, échantillonnage, mesure de suivi...) en y incluant une réflexion systématique sur les gamètes au vu des données scientifiques sur l'existence du risque.

Il est précisé que pour l'AMP, un travail de fond est à réaliser en ce qui concerne la bibliographie, les recommandations et le champ d'application de ces alertes (don, intraconjugale,...).

VI.4 Evolutions de l'outil AMP vigie

En aout 2015 plusieurs évolutions concernant l'outil AMP vigie ont été mises en ligne et concernent notamment :

- L'impression du dossier ;
- La référence de la fiche ;
- L'état de la fiche.

Un travail de refonte ergonomique de ce système d'information a également été mis en œuvre et devrait porter ses fruits en 2016. Parallèlement, une révision de la typologie des événements indésirables a été proposée au groupe de travail en AMP vigilance afin d'une part de distinguer la typologie concernant les effets indésirables de celle relative aux incidents et d'autre part, de créer une typologie des incidents axée sur les étapes de survenue et distinguant les causes des conséquences. Sa mise en œuvre est prévue pour 2016.

VI.5 Démarrage d'un dispositif « Info-service »

Dans le cadre du retour d'information, un module a été développé dans la plateforme « Infoservice » de l'Agence de la biomédecine pour le volet AMP vigilance : cet outil permet aux professionnels de santé de pouvoir consulter en temps réel les données d'AMP vigilance agrégées. Ce dispositif permet d'effectuer des requêtes spécifiques sur une période de temps donnée au niveau national mais également au niveau des centres.

VI.6 Participation au développement du futur portail des vigilances

Dans un objectif de simplification de la déclaration des événements indésirables, la direction générale de la santé a initiée un projet relatif à la mise en place d'un portail commun de déclarations dématérialisées des événements indésirables sur l'ensemble des champs des vigilances sanitaires. Ce dispositif n'a pas vocation à se substituer au système informatique existant pour l'AMP Vigilance (AMP Vigie), mais il vient en complément afin de permettre aux professionnels des établissements qui ne disposent pas de correspondants locaux d'AMP vigilance ou aux professionnels du secteur libéral d'effectuer des déclarations directement auprès de l'Agence de la biomédecine. Pour les établissements qui disposent d'un centre d'AMP et d'un CLA, la déclaration se fera toujours via AMP Vigie et le portail aura vocation à rediriger les professionnels de santé vers leur CLA. La mise en application de ce portail est attendue pour fin 2016.

VI.7 Participation aux systèmes de vigilance sanitaire

La gestion des déclarations multi-vigilances a été facilitée par les échanges avec l'ANSM, mais aussi par la participation aux différentes réunions de coordination (réunions hebdomadaires de sécurité sanitaire pilotées par le directeur général de la santé (DGS), réunions de la commission spécialisée de sécurité des patients pilotées par le Haut conseil de santé publique, réunions du Comité d'animation des systèmes d'agence (CASA) pilotées par la DGS).

La réflexion concernant la procédure d'échanges des données pour les syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères mise en place entre l'Agence de la biomédecine et l'ANSM a été poursuivie en 2015 et a fait l'objet d'une réunion bilatérale qui a conduit à une évolution de l'application AMP Vigie afin d'adresser systématiquement, dans l'accusé de réception, un message de sensibilisation pour que les syndromes d'hyperstimulation soient également déclarés en pharmacovigilance.

VI.8 Formation – Information

➤ Participation à des actions de formation

Le dispositif d'AMP vigilance a fait l'objet d'un enseignement dans le cadre de formations

universitaires :

- au Master Pro 2 « Vigilance et sécurité sanitaire - Paris 5 » en février 2015 ;
- au DIU « droit médical et gestion des risques médicaux – Paris 13 » en janvier 2015 ;

Une publication sous forme d'affiche a également été réalisée à l'occasion des vingtièmes journées de la FFER et portait sur la surveillance des événements indésirables après ponctions d'ovocytes (F. Pessionne, J.O. Galdbart, G. Lemardeley, A. Zebina, F. Merlet, D. Royère).

Parallèlement, une formation en télé-enseignement est en cours de développement afin de permettre au plus grand nombre de correspondants locaux d'AMP vigilance d'avoir accès à un contenu pédagogique adapté à l'exercice de leur mission.

➤ Révision du guide du Conseil de l'Europe

L'Agence de la biomédecine a été impliquée dans la rédaction du chapitre consacré à l'AMP vigilance dans la deuxième édition du guide du Conseil de l'Europe sur la qualité et la sécurité dans le champ de la transplantation des tissus et des cellules « Guide to safety and quality assurance for the transplantation of organs, tissues and cells » parue en 2015.

VII. Perspectives pour les années 2015 et 2016

Pour les années 2016 et 2017, les perspectives du pôle sécurité-qualité sont notamment les suivantes :

- Mettre en œuvre, conformément au nouveau décret concernant la biovigilance et l'AMP-vigilance, des groupes de travail constitués notamment de professionnels de l'AMP désignés par les sociétés savantes afin de définir les événements indésirables considérés comme attendus ou acceptables (pour une activité donnée et une population de patients définie) et parmi ceux-ci, quels sont ceux qui devront faire l'objet d'un suivi par les professionnels (sur le modèle du suivi des indicateurs de la HAS ou via des outils de veille des événements indésirables, existants ou à développer). Ce travail permettra, à terme, de définir quels sont les événements à déclarer sans délai, soit en raison de leur caractère inattendu ou inacceptable, soit en lien avec une fréquence anormalement élevée par rapport à ce que l'Agence et les professionnels auront définis ;
- Participer à la révision du décret n°2008-588 du 19 juin 2008 actuellement en cours à la direction générale de la santé ;
- Mettre à disposition des correspondants locaux d'AMP vigilance un module de formation en e-learning sur la vigilance et les notions de veille ou de surveillance des événements indésirables ;
- Poursuivre l'amélioration des outils de déclaration et d'analyse des déclarations, notamment via:
 - l'amélioration de l'ergonomie de l'outil AMP-vigie ;
 - la révision de la fiche de déclaration afin de simplifier la Partie A et faciliter l'analyse distincte des incidents et des effets indésirables,
 - la finalisation des typologies « incidents » et « effets indésirables » et leur intégration dans AMP Vigie,
 - la mise en place d'un outil d'évaluation de la criticité d'un événement indésirable,
 - la mise en place d'un outil de marquage des mots-clés signifiant ou d'une fouille textuelle pour permettre le repérage de certaines déclarations,
 - le développement d'un système de repérage temporel ou spatial des typologies pour faciliter la détection des fréquences anormales de survenue des événements rares,
 - la transmission automatique de certaines déclarations à d'autres vigilances,
 - la traçabilité et l'historique des modifications.
- Participer à la révision des bonnes pratiques en AMP actuellement en cours, pour renforcer, le cas échéant, les exigences réglementaires au vu des déclarations d'AMP vigilance, notamment

en ce qui concerne les chapitres relatifs à l'identitovigilance et à la traçabilité (en lien avec les déclarations d'erreurs d'attribution) et à l'environnement dans les zones de préparation (en lien avec les exigences européennes et faisant suite à des déclarations liées aux contaminations environnementales) ;

- Poursuivre le travail mis en place sur le thème des hémopéritoines afin d'inclure des patientes dans l'étude observationnelle prospective cas-témoins. A terme, élaborer une mise au point incluant une appréciation du risque a priori de survenue d'un hémopéritoine via l'établissement d'un score ;
- Mettre en place un outil d'aide à la décision concernant les risques liés aux voyages pour les donneurs de gamètes ou pour les personnes ayant recours à l'AMP. L'Agence de la biomédecine est tenue informée par la cellule d'aide à la décision de la DGS des mesures à mettre en œuvre dans le cadre des plans anti-disséminations concernant les arboviroses. Ces mesures peuvent s'étendre à d'autres agents pathogènes (virus Ebola, paludisme, maladie de Chagas, bilharziose, etc.) et une réflexion est en cours afin d'évaluer leur risque de transmission via les gamètes. L'accès à une plateforme informatique hébergée par l'Agence de la biomédecine pourrait permettre aux professionnels, en complément des recherches qu'ils peuvent effectuer sur les plateformes existantes (OMS, InVS, ...), de prendre connaissance de ces risques en renseignant les pays dans lesquels le donneur ou les personnes ayant recours à l'AMP ont séjourné.

VIII. Discussion et conclusion

L'année 2015 a été marquée par une relative stabilisation du nombre de déclarations réceptionnées en AMP vigilance après plusieurs années de hausse consécutives. La typologie des événements est globalement semblable aux années antérieures et il est possible qu'un palier ait été atteint. Bien que cet aspect quantitatif justifie d'œuvrer pour favoriser et faciliter les déclarations en AMP-vigilance, c'est surtout un travail sur leur contenu et donc sur le versant qualitatif des déclarations qu'il va falloir développer.

En effet, force est de constater qu'un nombre encore trop faible de déclarations fait l'objet de mesures correctives, locales ou nationales, destinées à minimiser le risque. Or, l'exploitation des données d'AMP-vigilance, plus encore que les autres vigilances concernées par les activités médicales, doit essentiellement porter sur l'amélioration des pratiques étant donné que les défauts de qualité ou de sécurité des gamètes sont particulièrement peu fréquents. La conception de la fiche d'AMP-vigilance et de l'outil AMP-vigie dans leur configuration actuelle ne favorise pas la sensibilisation des correspondants locaux sur cet aspect puisqu'elle amalgame, dans une même rubrique, la prise en charge médicale (hospitalisation, antibiothérapie, etc.) et la mise en œuvre de mesure(s) corrective(s) (modification de processus, acquisition de matériel, sensibilisation des équipes sur un risque, etc.). C'est la raison pour laquelle un travail de refonte ergonomique de la fiche a été entrepris afin de mieux distinguer ces deux points de vue qui découlent l'un comme l'autre de la gestion d'un événement indésirable. Néanmoins, seules les mesures de maîtrise des risques a posteriori sont du ressort de la vigilance.

Ce travail ergonomique ne sera à lui seul pas suffisant pour améliorer sur le plan qualitatif le contenu des déclarations d'AMP-vigilance. Une formation de l'ensemble des correspondants locaux, voire plus globalement des professionnels concernés par l'AMP, sera également nécessaire afin que l'analyse d'un événement indésirable, pour en trouver les causes et mettre en place les mesures correctives visant à limiter sa récurrence ou ses conséquences, soit utile en matière de gestion des risques et non pas uniquement un acte administratif détaché de son intérêt en santé publique. Parallèlement, il serait également souhaitable que les correspondants locaux d'AMP-vigilance puissent bénéficier d'un temps dédié à cette activité qui ne doit être vécue ni comme une surcharge de travail ni comme une recherche du coupable. La mise à disposition d'une plateforme internet de formation des CLA intégrée dans leur parcours de développement professionnel continu est en cours de finalisation et devrait pour partie participer à une meilleure appropriation du dispositif et donc, *in fine*, à un gain qualitatif.

Du côté de l'Agence de la biomédecine, l'année 2015 a également contribué au rapprochement entre l'AMP-vigilance et la biovigilance (concernant les organes, tissus, cellules et lait maternel à usage thérapeutique) qui seront toutes deux, à terme, traitées selon les mêmes modalités au sein du pôle qualité-sécurité de l'Agence. Ce rapprochement devrait également se traduire par une harmonisation réglementaire entre ces 2 vigilances qui ont de nombreux points communs à commencer par le

caractère particulier des éléments et produits issus du corps humain (caractère irremplaçable des éléments du corps humain, absence de risque sériel, lien donneur/receveur, sélections clinique et biologique, etc.). Les apports de l'une ou l'autre en matière de réduction des risques bénéficieront très certainement à l'une et l'autre de ces vigilances. A ce titre, un travail a été initié en 2015 afin que les 2 systèmes d'information soient les plus proches possibles. Chacun gardera toutefois des spécificités propres aux activités.

IX. GLOSSAIRE

AMP vigilance : le dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation 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, ainsi que des effets indésirables observés chez les donneurs de gamètes ou chez les personnes qui ont recours à l'assistance médicale à la procréation.

CLA : correspondant local d'AMP vigilance. Professionnel de santé doté d'une compétence dans le domaine de l'AMP. Le CLA est chargé de recueillir l'ensemble des informations relatives aux incidents et effets indésirables, de déclarer sans délai à l'Agence de la biomédecine tout incident ou effet indésirable, d'informer, le cas échéant, d'autres correspondants locaux d'AMP vigilance, d'informer, dès lors qu'ils sont concernés, les correspondants locaux des autres dispositifs de vigilance, de participer aux investigations dont fait l'objet l'incident ou l'effet indésirable, d'aviser l'Agence de la biomédecine du résultat des investigations et des mesures correctives mises en place et d'informer l'Agence de la biomédecine de toute difficulté susceptible de compromettre le bon fonctionnement du dispositif.

Déclaration : formalisation du signalement à l'Agence de la biomédecine au moyen de la fiche de déclaration d'AMP vigilance ou par le biais de l'application AMP Vigie.

Effet indésirable: toute réaction nocive survenant chez un donneur ou chez une personne qui a recours à une assistance médicale à la procréation 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.

Effet indésirable grave : tout effet indésirable 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'assistance médicale à la procréation.

Événement indésirable : terme générique qui regroupe les termes « effet indésirable » et « incident ».

Incident : tout accident ou erreur susceptible d'entraîner un effet indésirable chez un donneur ou chez une personne qui a recours à l'assistance médicale à la procréation ou perte de gamètes, tissus germinaux ou embryons sans disparition des chances de procréation.

IA : Insémination artificielle

ICSI : Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde

Incident grave : tout accident ou erreur susceptible d'entraîner des effets indésirables graves. Doit également être considéré comme incident grave tout incident occasionnant une erreur d'attribution ou une perte de gamètes, tissus germinaux ou embryons avec disparition des chances de procréation.

TEC: Transfert d'embryon(s) congelé(s)

Signalement : transmission des informations relatives à un incident ou à un effet indésirable, à un correspondant en charge de la vigilance.

X. ANNEXES

Annexe I - Fiche de déclaration d'incident ou d'effet indésirable d'AMP vigilance

Annexe II - Composition de la commission nationale d'AMP vigilance : liste des membres -
Composition du groupe de travail AMP vigilance : liste des membres et planning des réunions

Annexe III - Protocole et questionnaire de l'étude « hémopéritoïnes post-ponction folliculaire »

Annexe IV - Présentation à un congrès scientifique

Annexe I

Fiche de déclaration d'incident ou d'effet indésirable d'AMP vigilance

2.6 IMPUTABILITE (estimation initiale) ¹

exclue / improbable possible probable certaine non évaluable

Cadre réservé à l'Agence
de la biomédecine

3. MESURES PREVENTIVES ET / OU CORRECTIVES (au moment du signalement)

Des mesures préventives et/ou correctives ont-elles été prises ? Oui Non Ne sait pas

<p>Mesures concernant le patient :</p> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	<input type="checkbox"/> Annulation de la tentative: <input type="checkbox"/> Annulation de la stimulation <input type="checkbox"/> Annulation du déclenchement <input type="checkbox"/> Annulation de la ponction <input type="checkbox"/> Annulation du transfert <input type="checkbox"/> Prise en charge : <input type="checkbox"/> Traitement spécifique <input type="checkbox"/> Examens complémentaires <input type="checkbox"/> Surveillance <input type="checkbox"/> Prise en charge psychologique <input type="checkbox"/> Autre(s) Décrire les mesures préventives et/ou correctives:
<p>Mesures concernant les embryons, gamètes, tissus germinaux :</p> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	<input type="checkbox"/> Destruction <input type="checkbox"/> Congélation <input type="checkbox"/> Autre(s) Décrire les mesures préventives et/ou correctives:
<p>Information :</p> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	<input type="checkbox"/> Patient <input type="checkbox"/> Personnel <input type="checkbox"/> Centre de conservation (CECOS...) <input type="checkbox"/> Direction d'établissement <input type="checkbox"/> ARS <input type="checkbox"/> Autre(s) Décrire les mesures préventives et/ou correctives:
<p>Organisation :</p> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	<input type="checkbox"/> Mise en place ou modification de procédure <input type="checkbox"/> Autre(s) <input type="checkbox"/> Réparation ou remplacement du matériel défectueux Décrire les mesures préventives et/ou correctives :
<p>Signalement à une autre vigilance :</p> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	<input type="checkbox"/> Matérovigilance <input type="checkbox"/> Pharmacovigilance <input type="checkbox"/> Biovigilance <input type="checkbox"/> Hémo-vigilance <input type="checkbox"/> Autre(s) Date de transmission : _ _ / _ _ / _ _ _ _ Décrire les mesures préventives et/ou correctives :
<p>Autres :</p> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	Décrire les mesures préventives et/ou correctives:

Documents complémentaires joints (anonymisés)

Courrier opératoire Compte-rendu d'hospitalisation Compte-rendu
 Examens complémentaires Autre (précisez) :

La fiche B est à remplir et à envoyer dès l'investigation terminée

Signature du signalant

Signature du correspondant local d'AMP vigilance

¹ Cf. Annexe 3

Assistance médicale à la procréation
Fiche de déclaration d'incident ou d'effet indésirable
(Art. L1418-1 Code de la santé publique)

PARTIE B : CONCLUSION DU SIGNALEMENT (à envoyer après investigation)

Numéro du centre :

Numéro de signalement :

Confirmation de l'événement indésirable : Oui Non

Date de confirmation de l'événement indésirable: ____/____/____

Changement dans la typologie du signalement : Oui Non

→ Si oui, nouvelle typologie : ____ | ____ | ____ | ____ | ____

Changement dans la gravité de l'événement : Oui Non

→ Si oui, nouvelle gravité : G1 G2 G3 G4 G5

Changement dans l'imputabilité de l'événement : Oui Non

→ Si oui, nouvelle imputabilité: exclu / improbable possible probable certain
 non évaluable

Cadre réservé à l'Agence
de la biomédecine

Typologie

Gravité

Imputabilité

RESULTATS DE L'INVESTIGATION ET CONCLUSION FINALE :

.....

.....

.....

.....

.....

CAUSE DE L'EVENEMENT :

.....

.....

.....

Evénement maîtrisé : Oui Non

Evolution clinique (le cas échéant) :

Résolution sans séquelles patient(s)

Résolution avec séquelles patient(s) : séquelles mineures, précisez

Décès

séquelles graves ou irréversibles, précisez

Evitabilité : Oui Non Ne sait pas

MESURES PREVENTIVES ET / OU CORRECTIVES (entreprises après le signalement) :

Des mesures préventives et/ou correctives ont-elles été prises ? Oui Non Ne sait pas

<p>Mesures concernant le patient : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas</p>	<p><input type="checkbox"/> Annulation de la tentative: <input type="checkbox"/> Annulation de la stimulation <input type="checkbox"/> Annulation du déclenchement <input type="checkbox"/> Annulation de la ponction <input type="checkbox"/> Annulation du transfert</p> <p><input type="checkbox"/> Prise en charge : <input type="checkbox"/> Traitement spécifique <input type="checkbox"/> Examens complémentaires <input type="checkbox"/> Surveillance <input type="checkbox"/> Prise en charge psychologique</p> <p><input type="checkbox"/> Autre(s)</p> <p>Décrire les mesures préventives et/ou correctives: </p>
<p>Mesures concernant les embryons, gamètes, tissus germinaux : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas</p>	<p><input type="checkbox"/> Destruction <input type="checkbox"/> Congélation <input type="checkbox"/> Autre(s)</p> <p>Décrire les mesures préventives et/ou correctives: </p>
<p>Information : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas</p>	<p><input type="checkbox"/> Patient <input type="checkbox"/> Personnel <input type="checkbox"/> Centre de conservation (CECOS...) <input type="checkbox"/> Direction d'établissement <input type="checkbox"/> ARS <input type="checkbox"/> Autre(s)</p> <p>Décrire les mesures préventives et/ou correctives: </p>
<p>Organisation : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas</p>	<p><input type="checkbox"/> Mise en place ou modification de procédure <input type="checkbox"/> Autre(s) <input type="checkbox"/> Réparation ou remplacement du matériel défectueux</p> <p>Décrire les mesures préventives et/ou correctives: </p>
<p>Signalement à une autre vigilance : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas</p>	<p><input type="checkbox"/> Matérovigilance <input type="checkbox"/> Pharmacovigilance <input type="checkbox"/> Biovigilance <input type="checkbox"/> Hémovigilance <input type="checkbox"/> Autre(s)</p> <p>Date de transmission : _ _ / _ _ / _ _ _ _ </p> <p>Décrire les mesures préventives et/ou correctives: </p>
<p>Autres : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas</p>	<p>Décrire les mesures préventives et/ou correctives: </p>

Besoin d'expertise extérieure : Oui Non

Préciser

.....

Signature du signalant

Signature du correspondant local d'AMP vigilance

Typologie des événements indésirables

		Intitulé de la classe
A/ Événements relatifs aux membres du couple		
1 - Relatif à une stimulation ovarienne ou au traitement associé	a) Erreur ou anomalie d'administration	A1a
	b) HSO avec hospitalisation	A1b
	c) Accident thromboembolique	A1c
	d) Autres	A1d
2 - Relatif à un acte AMP (insémination, ponction folliculaire, transfert embryonnaire, recueil chirurgical de spermatozoïdes, prélèvement de tissu germinale, etc.)	a) Complications opératoires ou anesthésiques	A2a
	b) Maladie transmissible / événement infectieux	A2b
	c) Choc anaphylactique	A2c
	d) Altération grave des gonades	A2d
	e) Autres	A2e
3 – Morbidité ou décès d'un des deux membres du couple directement lié(e) à l'AMP		A3
4 - Autres	Non-respect des obligations réglementaires inhérent au couple (problème d'identification, fraude, etc.)	A4
B/ Événements relatifs aux gamètes ou embryons ou tissus germinaux		
1 - Attribution	a) Erreur d'identification / d'attribution de gamètes ou d'embryons	B1a
	b) Erreur d'analyse dans le cadre du DPI	B1b
2 - Culture et manipulation des gamètes et embryons	a) Cultures contaminées (en dehors de la contamination liée à une infection de l'un ou l'autre des conjoints concernés)	B2a
	b) Fréquence inhabituelle d'altération des gamètes	B2b
	c) Baisse persistante et inhabituelle du taux de fécondation, du pourcentage d'embryons de bonne qualité, du taux de grossesse	B2c
	d) Fréquence inhabituellement élevée d'anomalies de fécondation ou de développement embryonnaire observées chez plusieurs patients (micro-nuclei, 3pn, blocage à 2pn, multi-nucléation embryonnaire, fragmentation embryonnaire, arrêt de développement, etc.)	B2d
3 – Congélation, décongélation et conservation	Baisse persistante et inhabituelle des résultats de la décongélation des gamètes et/ou des embryons	B3
4 - Perte ou destruction accidentelle partielle ou totale de gamètes ou d'embryons	a) Maladresse ou incident lié à un environnement ou à un matériel particulier	B4a
	b) Conservation / décongélation inappropriée	B4b
	c) Transport inapproprié	B4c
	d) Equipement défectueux	B4d
	e) Perte de paillettes ou rupture de paillettes	B4e
	f) Perte de traçabilité	B4f
	g) Acte de malveillance	B4g
	h) défaut de gamètes, tissus germinaux ou embryons	B4h
	i) Autres	B4i
5 – Autres		B5
C/ Événements relatifs à la structure		
1 - Locaux, équipements, procédures	a) Perte de confidentialité ou de sécurité (perte de registre, vol, perte d'anonymat d'un don)	C1a
	b) Indisponibilité d'équipement au cours d'un acte clinique/biologique d'AMP avec perte de chance	C1b
	c) Contamination environnementale (physique, chimique ou microbiologique) du centre, constatée ou suspectée	C1c
	d) Utilisation inappropriée d'un produit (ex : biocide)	C1d
	e) Brèche dans les règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques (arrêté du 3 août 2010) avec impact.	C1e
D/ Autres		D

Echelle de gravité

2.1 Echelle de gravité

Classe de gravité	Intitulé de la classe	Nature des conséquences
NON GRAVE	G1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminution de la performance du processus, sans conséquence sur son résultat, et/ou source de contrainte opérationnelle acceptable
	G2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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
GRAVE	G3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dégradation de la performance du processus ayant altéré de façon importante son résultat. ▪ Complications liées au processus d'AMP avec hospitalisation* 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Décès au cours du processus d'AMP ▪ Incapacité fonctionnelle majeure et permanente

* : cas particulier : pour les syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévère seules les hospitalisations avec une durée supérieure à 24 heures sont à coter en G3

2.2 Aide à l'estimation de la gravité

		Gravité
A/ Événements relatifs aux membres du couple		
1 - Relatif à une stimulation ovarienne ou au traitement associé	a) Erreur ou anomalie d'administration	G1 (sans impact) ou G2 (avec impact)
	b) HSO avec hospitalisation	G3 à G4
	c) Accident thromboembolique	G4
	d) Autres	
2 - Relatif à un acte AMP (insémination, ponction folliculaire, transfert embryonnaire, recueil chirurgical de spermatozoïdes, prélèvement de tissu germinale, etc.)	a) Complications opératoires ou anesthésiques	G3 à G4
	b) Maladie transmissible / événement infectieux	G2 à G4
	c) Choc anaphylactique	G4
	d) Altération grave des gonades	G4
	e) Autres	
3 – morbidité ou décès d'un des deux membres du couple directement lié(e) à l'AMP		G4 ou G5
4 - Autres	Non-respect des obligations réglementaires inhérent au couple (problème d'identification, fraude, etc.)	G2
B/ Événements relatifs aux gamètes ou embryons ou tissus germinaux		
1 - Attribution	a) Erreur d'identification / d'attribution de gamètes ou d'embryons	G4 (avec impact) ou G3 (sans impact)
	b) Erreur d'analyse dans le cadre du DPI	G4
2 - Culture et manipulation des gamètes et embryons	a) Cultures contaminées (en dehors de la contamination liée à une infection de l'un des membres du couple concerné)	G3 (sans perte de chance) ou G4 (avec perte de chance)
	b) Fréquence inhabituelle d'altération des gamètes	G2
	c) Baisse persistante et inhabituelle du taux de fécondation, du pourcentage d'embryons de bonne qualité, du taux de grossesse	G2 à G3
	d) Fréquence inhabituellement élevée d'anomalies de fécondation ou de développement embryonnaire observées chez plusieurs patients (micro-nuclei, 3pn, blocage à 2pn, multi-nucléation embryonnaire, fragmentation embryonnaire, arrêt de développement, etc.)	G2 à G3
3 – Congélation, décongélation et conservation	Baisse persistante et inhabituelle des résultats de la décongélation des gamètes et/ou des embryons	G3
4 - Perte ou destruction accidentelle partielle ou totale de gamètes ou d'embryons	a) Maladresse liée à un environnement ou à un matériel particulier, avec perte de chance	G2 si perte partielle ou G3 si perte totale
	b) Conservation / décongélation inappropriée	G2 si perte partielle ou G3 si perte totale
	c) Transport inapproprié	G2 si perte partielle ou G3 si perte totale
	d) Equipement défectueux	G2 si perte partielle ou G3 si perte totale
	e) Perte de paillettes ou rupture de paillettes	G2 si perte partielle ou G3 si perte totale
	f) Perte de traçabilité	G2 si perte partielle ou G3 si perte totale
	g) Acte de malveillance	G2 si perte partielle ou G3 si perte totale
	h) défaut de gamètes, tissus germinaux ou embryons	G2 si perte partielle ou G3 si perte totale
	i) Autres	
5 – Autres		
C/ Événements relatifs à la structure		
1 - Locaux, équipements, procédures	a) Perte de confidentialité ou de sécurité (perte de registre, vol, perte d'anonymat d'un don)	G3
	b) Indisponibilité d'équipement au cours d'un acte clinique/biologique d'AMP avec perte de chance	G2 à G3
	c) Contamination environnementale (physique chimique ou microbiologique) du centre, constatée ou suspectée	G2 à G4
	d) Utilisation inappropriée d'un produit (ex : biocide)	G2 à G4
	e) Brèche dans les règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques (arrêté du 11 avril 2008) avec impact.	G2 à G4
D/ Autres		

Echelle d'imputabilité

Niveau d'imputabilité		Définition
0	Exclu	Il existe une preuve concluante que le processus d'AMP n'est pas à l'origine de la survenue de l'événement indésirable
	Improbable	L'événement indésirable ne semble pas pouvoir être lié au processus d'AMP, mais on ne peut pas l'exclure totalement
1	Possible	L'événement indésirable pourrait être lié soit au processus d'AMP soit à une cause intercurrente sans qu'il soit possible de trancher en l'état de l'investigation
2	Probable	L'événement indésirable ne semble pas pouvoir être expliqué par une cause intercurrente, et il est retenu des éléments d'orientation en faveur d'un lien de causalité avec le processus d'AMP
3	Certain	Il existe une preuve concluante que le processus d'AMP est à l'origine de l'événement indésirable
NE	Non évaluable	Il n'y a pas suffisamment de données pour évaluer l'imputabilité

Annexe II

Composition de la Commission nationale d'AMP vigilance et du groupe de travail « AMP vigilance »

**Annexe IIa - Liste des membres de la commission nationale d'AMP
vigilance (2014-2018)**

Mme Françoise ANTONINI

Dr Jean-Philippe AYEL

Dr Sylvie EPELBOIN

Dr Véronique GOULET

Dr Marianne LERUEZ-VILLE

Pr Rachel LEVY (Présidente de la commission nationale)

Dr Vincent MARSALA

Pr Sophie MATHERON

Dr Marie-Françoise MERLIN-BERNARD

Dr Géraldine PORCU-BUISSON (Vice-Présidente de la commission nationale)

Pr Christophe ROUX

Dr Jean-Clément SAGE

Dr Jean-Paul TAAR

Pr Ethel SZERMAN

Membres de droit

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ou son représentant

Le représentant la direction générale de la santé

Le représentant de la direction générale de l'offre de soins

Le directeur générale de l'Agence de la biomédecine

Réunion de la Commission nationale : le 8 juin 2015

Annexe IIb - Composition du groupe de travail AMP vigilance : liste des membres et planning des réunions

Liste des membres du 1^{er} janvier 2015 au 31 décembre 2015

Experts externes

Dr Béatrice Delépine-Panisset, médecin biologiste, CHRU Reims
Dr Jacques de Mouzon, médecin épidémiologiste Inserm unité U 569
Dr Aviva Devaux, médecin biologiste, CHU Amiens et AP-HP
Dr Olivier Pirrello, médecin gynécologue, SIHCUS CHRU Strasbourg
Dr Benoit Schubert, médecin biologiste, Ecully
Cynthia Le Bon, technicienne, CHU Cochin-Saint-Vincent-de-Paul, AP-HP, Paris
Dr Jacqueline Mandelbaum, MCU-PH, hôpital Tenon (AP-HP)
Dr Catherine Morinière, médecin gynécologue, CHU d'Angers
Dr Aline Papaxanthos, médecin biologiste, CHU Bordeaux
Pr Christophe Roux, PU-PH, Besançon
Dr Jean-Clément Sage, médecin gynécologue, centre d'AMP Grenoble
Dr Jean-Paul Taar, médecin biologiste, clinique de la Dhuys, Bagnolet
Dr Catherine Morinière, médecin gynécologue, CHU Angers

Membres de l'Agence de la biomédecine

Dr Fabienne Pessione, direction générale médicale et scientifique
Audrey Zebina, direction générale médicale et scientifique
Dr Jacques-Olivier Galdbart, direction générale médicale et scientifique
Gaëlle Lemardeley, direction générale médicale et scientifique
Dr Françoise Merlet, direction générale médicale et scientifique
Pr Dominique Royère, direction générale médicale et scientifique
Dr Sophie Lucas-Samuel, direction générale médicale et scientifique

Planning des réunions du groupe de travail AMP vigilance :

28 janvier 2015, 4 mai 2015, 12 octobre 2015

Annexe III

**Protocole et questionnaire de l'étude
« hémopéritoines post-ponctions folliculaires »**

Protocole d'étude observationnelle sur les hémopéritoines

JUSTIFICATION DE L'ETUDE

Parmi les effets indésirables déclarés en AMP vigilance, les hémopéritoines représentent en moyenne 11% des cas depuis 2010. Il s'agit de la complication la plus fréquente en lien avec la ponction ovocytaire. Au niveau national, en rapportant ce nombre de déclarations à l'activité de ponction, le taux d'hémopéritoines est de l'ordre de 0.07% en 2012.

Aussi il a été décidé compte-tenu de la criticité de ce type d'événement d'avoir une réflexion plus approfondie sur cette problématique et de mettre en place une étude destinée d'une part à vous aider dans l'analyse des causes pouvant favoriser la survenue d'un saignement et orienter les mesures correctives locales et d'autre part, à tenter d'identifier des facteurs de risques prédictifs de survenue d'hémopéritoines en comparant les cas à des témoins.

Les cas correspondent aux femmes concernées par les déclarations d'AMP vigilance faisant mention d'un hémopéritoine sévère post-ponction ovocytaire c'est-à-dire avec saignement supérieur à 350ml ou une hospitalisation supérieure à 24h ou une reprise chirurgicale pour traiter l'hémorragie ou un acte transfusionnel.

Les témoins correspondent aux deux patientes ayant eu un prélèvement d'ovocytes en vue de FIV, de don ou de préservation de la fertilité les jours précédant immédiatement le cas, dans le même centre, par d'autres opérateurs si possible, sans qu'un diagnostic d'hémopéritoine n'ait été fait (quel que soit son degré de gravité).

Aussi, à l'occasion de votre déclaration d'un cas d'hémopéritoine, nous vous demandons renseigner 3 questionnaires (1 pour le cas déclaré et 1 questionnaire pour chacun des 2 témoins). Vous trouverez ci-dessous 3 liens vous permettant de renseigner chaque questionnaire.

POPULATION ET METHODE

I- Schéma d'étude

Pour l'objectif principal d'analyse systémique : étude descriptive des cas, réalisée de manière prospective.

Pour les objectifs secondaires : étude observationnelle cas-témoin.

II-Population

Toute patiente ayant eu un prélèvement d'ovocytes en vue de FIV, de don ou de préservation de la fertilité dans un centre d'AMP.

Critères d'exclusion :

- Cas : hémopéritoines légers ou modérés
- Témoins : absence de ponction ou présence d'hémopéritoines légers ou modérés (saignement de moins de 350ml, pas d'hospitalisation, pas de reprise chirurgicale ou acte transfusionnel).

Nombre de sujets

Afin d'estimer le nombre minimum de sujets nécessaires, le facteur de risque retenu en raison de son association fréquente aux hémopéritoines a été le syndrome des ovaires micropolykystique (SOPK).

- Pour une fréquence de 50% de SOPK dans les hémopéritoines, un nombre de sujets inclus de 150 cas et

300 témoins permet de mettre en évidence un Odds Ratio au moins égal à 2 pour un risque de première espèce de 0.05 et une puissance de 90%.

- Le nombre de cas attendu est estimé à 40/an, durée de l'enquête : 3 à 4 ans.

V- Recueil des données

L'outil de recueil est un questionnaire qui sera envoyé pour toutes les déclarations d'hémopéritoine sévère. Les informations seront recueillies à partir de questions ouvertes, semi-ouvertes et fermées. Chaque centre déclarant ne devrait pas avoir plus de 1 à 2 dossiers de cas et 2 à 4 dossiers de témoins par an à renseigner.

Modalités de recueil :

Le questionnaire comportera des données spécifiques pré-ponction (relatives à la patiente : âge, contexte, pathologie associée, traitement,..), per-ponction (anesthésie, matériel / équipement, geste opératoire, environnement), et post-ponction (surveillance, contrôle de saignements, respect des consignes,...).

Pour l'objectif secondaire, certains items du questionnaire relatifs au matériel et aux données post-ponction seront masqués car ils ne présentent pas d'intérêts pour l'identification des facteurs prédictifs de risque d'hémopéritoine.

- critères d'éligibilité : vérification des critères d'inclusion et d'exclusion

IV-Analyse statistique :

L'analyse des facteurs de risque d'hémopéritoine sévère est réalisée en comparant les caractéristiques des cas et des témoins, en analyse univariée et multivariée. Deux témoins sont appariés pour chaque cas sur le centre. Le modèle d'analyse multivariée est un modèle de régression logistique conditionnelle tenant compte de l'appariement des cas et des témoins sur le centre.

L'association à d'autres effets indésirables, indépendants ou corrélés aux hémopéritoinies, seront analysés et pris en compte dans l'analyse afin d'assurer l'indépendance des différents facteurs de risque (stratification).

Un premier modèle d'ajustement sera réalisé pour identifier uniquement les caractéristiques des femmes à risque, parmi l'âge, le BMI, les causes d'infertilité et les antécédents. Si le modèle est suffisamment prédictif un score de risque individuel pourra être déduit du modèle d'analyse multivariée.

Un deuxième modèle d'ajustement sera réalisé incluant en plus des caractéristiques des patientes celles de la tentative et des conditions de réalisation.

Référence déclaration : - 2015 -

Nom et coordonnées du centre :

Nom et fonction de la personne ayant complété le questionnaire :

[C] = cas [T] = témoin

[CM] = Choix multiple [CU] = Choix unique

**Informations complémentaires à renseigner lors de la survenue
d'un hémopéritoine sévère post-ponction folliculaire [C]**

[C] Critère(s) d'inclusion du cas : Saignement > à 350 ml hospitalisation > 24h
 reprise chirurgicale acte transfusionnel

1- Données pré-ponction:

1.1 Age : [C] [T]

1.2 Poids (en kg) : [C] [T]

1.3 Taille (en cm) : [C] [T]

1.4 Données cliniques initiales

1.4.1 Conditions initiales:

1.4.1.1 Anomalies tubaires (trompes altérées / obturées / absentes / ligaturées) : Oui Non

[C] [T]

1.4.1.2 Anovulation / dysovulation : Oui Non [C] [T]

Si oui, précisez : WHO I WHO IIa WHO IIb (SOPK) WHO III [C] [T] [CU]

1.4.1.3 Anomalie de la réserve ovarienne : Oui Non [C] [T]

1.4.1.4 Autres pathologies ovariennes (kyste,...) : Oui Non [C] [T]

1.4.1.5 Pathologie utérine gênant l'accès aux ovaires (fibrome,...) : Oui Non [C] [T]

1.4.1.6 Endométriose : Oui Non [C] [T] Si oui,

- précisez le stade : stade 1 stade 2 stade 3 stade 4 ND [C] [T] [CU]

- précisez la(les) localisation(s) : ovaire utérus trompes autre [C] [T] [CM]

1.4.1.7 Autres, précisez : [C] [T]

1.4.1.8 Précisez le compte des follicules antraux (CFA) : [C] [T]

1.4.1.9 Précisez le taux d'AMH (ng/ml ou µg/l) : [C] [T]

1.4.2 Antécédents : [C] [T]

- 1.4.2.1 Antécédents de chirurgie pelvienne (ex : drilling ovarien,...) : Oui Non NSP [C] [T]
 1.4.2.2 Antécédents d'infections pelviennes (kystes ovarien, abcès,...) : Oui Non NSP [C] [T]
 1.4.2.3 Antécédents d'hémopéritoïnes : Oui Non NSP [C] [T]
 1.4.2.4 Antécédents de syndrome d'hyperstimulation ovarienne : Oui Non NSP [C] [T]
 1.4.2.5 Prise de traitement antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant dans les 10 jours précédant la ponction : Oui Non NSP [C] [T]
 1.4.2.6 Autres facteurs de risque d'hémorragie : Oui Non NSP [C] [T]
 Si oui, précisez :

1.5 Type de follicules ponctionnés : follicules matures follicules en vue de MIV [C] [T] [CM]

1.6 Stimulation :

1.6.1 Type de protocole de stimulation : Naturel Agoniste Antagoniste [C] [T] [CM]

1.6.2 Nombre de follicules supérieurs à 12 mm : [C] [T]

A quel jour ? J déclenchement J-1 J-2 [C] [T]

1.6.3 Taux d'oestradiol plasmatique (pg/ml ou pmol/ml) : [C] [T]

A quel jour ? J déclenchement J-1 J-2 [C] [T]

1.6.4 La patiente a-t-elle présenté un syndrome d'hyperstimulation ovarienne dans les jours suivants la ponction ? Oui Non [C] [T]

Si oui, précisez le grade¹ :

Modérée Sévère-Grade A Sévère-Grade B Sévère-Grade C [C] [T] [CU]

1.7 Des consignes sur le risque hémorragique ont-elles été émises à la patiente avant la ponction ? Oui Non NSP [C] [T]

Si oui, précisez (ou joindre) :

1.7.1 Quelles ont été les modalités d'explication de ces consignes ? Ecrite Orale [C] [T] [CM]

1.7.2 Des préconisations ont-elles été données concernant la prévention du risque hémorragique en pré-ponction ? Oui Non NSP [C] [T]

¹ Modérée : inconfort, douleurs, nausées, distension. Profil biologique normal ou modérément perturbé. A l'échographie : ascite et augmentation du volume ovarien.

Grade A : signes cliniques sévères sans anomalie biologique sévère (vomissements, diarrhée, oligurie, signes respiratoires (dyspnée), ascite cliniquement évidente avec abdomen très distendu, hydrothorax, à l'échographie : gros ovaires et ascite marquée sous le foie, anomalies biologiques non sévères)

Grade B : signes cliniques majorés (prise de poids très rapide (> 2 kg en 24 h), dyspnée sévère et oligurie marquée) + anomalies biologiques sévères (hématocrite augmenté (> 50%), créatinine élevée (> 100µmol/l) et dysfonction hépatique (enzymes hépatiques * 3 fois la normale)

Grade C : défaillance organique (syndrome de détresse respiratoire aiguë, insuffisance rénale aiguë)

2- Ponction ovarienne:

2.1 Anesthésie :

2.1.1 Type d'anesthésie : générale locale loco-régionale analgésie ou neuroleptanalgésie autre [C] [T] [CM]

2.1.2 La sédation était-elle suffisante ? Oui Non NSP [C] [T]

2.2 Opérateur :

2.2.1 Opérateur en cours de formation : Oui Non [C] [T]

2.2.2 Si non, préciser l'année d'habilitation² de l'opérateur dans le centre: _____ [C] [T]

2.2.3 Nombre de ponctions d'ovocytes réalisées par l'opérateur dans les 12 derniers mois : _____ [C] [T]

2.3 Matériel / Equipement :

2.3.1 Aiguille (préciser le fabricant, référence, numéro de lot) : [C]

2.3.2 Guide :

2.3.2.1 Guide à usage unique : Oui Non [C]

2.3.2.2 Fabricant, référence, numéro de lot : [C]

2.3.2.3 Problème d'adéquation guide-aiguille pour cette ponction: Oui Non NSP [C]

2.3.3 Type d'aspiration : seringue pompe [C] [CU]

Si pompe, précisez :

2.3.3.1 Marque de la pompe : [C]

2.3.3.2 Niveau de dépression (en mmHg, si connu) : [C]

2.3.3.3 Date de mise en service : _____ [C]

2.3.3.4 Périodicité de la maintenance respectée : Oui Non NSP [C]

2.3.3.5 Tout constat de défaillance au moment de la ponction, précisez : [C]

2.3.4 Echographe, précisez :

2.3.4.1 Marque / type d'échographe : [C]

2.3.4.2 Date de mise en service : _____ [C]

2.3.4.3 Périodicité de la maintenance respectée : Oui Non NSP [C]

2.3.4.4 Tout constat de défaillance au moment de la ponction, précisez : [C]

2.3.5 Table :

2.3.5.1 Type de table: chaise gynécologique table opératoire Autre [C] [CU]

Si autre, précisez : [C]

2.3.5.2 Etat / vétusté de la table : neuf bon moyen mauvais [C] [CU]

2.3.5.1 Table adaptée au geste : Oui Non NSP [C]

Si non, précisez tout constat de défaillance : [C]

² Personne habilitée: personne possédant les qualifications requises, les compétences nécessaires et reconnues par son responsable fonctionnel, capable d'accomplir les tâches qui lui sont confiées.

2.4 Caractéristiques du geste opératoire (si possible, joindre le CRO) :

- 2.4.1 Type de ponction : trans-vaginale trans-abdominale trans-vésicale per-coelioscopie [C] [T] [CM]
- 2.4.2 Méthode de prélèvement: Monosite Multisites [C] [T] [CM]
Si multisites, précisez le nombre de points de ponction :
- 2.4.3 Flushing : oui non NSP [C] [T]
- 2.4.4 Difficultés technique pendant le geste : Oui Non NSP [C] [T]
Si oui, précisez (mobilité des ovaires, ovaires ascensionnés, ovaires difficilement accessibles...) : [C] [T]
- 2.4.4 Nombre d'ovocytes recueillis : [C] [T]
- 2.4.5 Temps opératoire (en min) : [C] [T]
- 2.5 L'environnement (ex : salle non adaptée, matériel non dédié, travaux, pannes,...) a-t-il été à l'origine de difficultés ? Oui Non NSP [C] [T]
Si oui, précisez : [C] [T]
- 2.6 L'organisation (ex : absence d'une IBODE, horaires inadaptées,...) a-t-elle été à l'origine de difficultés? Oui Non NSP [C] [T]
Si oui, précisez : [C] [T]

3- Post-ponction:

- 3.1 Des consignes de prévention de saignement ou sur la conduite à tenir en cas de problèmes post-ponction ont-elles été données ? Oui Non NSP [C] [T]
- 3.2 Le diagnostic d'hémopéritoine a-t-il été confirmé après le retour à domicile :
 Oui Non [C] Si oui:
- 3.2.1 Précisez si la durée de surveillance post-ponction dans l'établissement était suffisante:
 Oui Non NSP [C]
- 3.2.2 Précisez si un contrôle échographique ou un examen clinique destiné à rechercher d'éventuelles complications avant la sortie a été effectué: Oui Non [C]
- 3.2.3 Précisez si un évènement favorisant les saignements après le retour à domicile a été retrouvé (ex : prise d'antiagrégants, non-respect des consignes de repos,...) ?
 Oui Non NSP [C]
Si oui, précisez : [C]

Annexe IV

Présentation à un congrès scientifique

Surveillance des événements indésirables après ponctions d'ovocytes

F. Pessione*, J.O. Galdbart, G. Lemardeley, A. Zebina, F. Merlet, D. Royère. Agence de la biomédecine, la Plaine St Denis
20^{ème} journées de la FFER – Montpellier – 24-26 septembre 2015

*fabienne.pessione@biomedecine.fr

Introduction

- La mise en œuvre du dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation (AMP vigilance) est confiée à l'Agence de la biomédecine par la loi relative à la bioéthique d'août 2004 révisée par la loi n°2011-814 du 7 juillet 2011.
- Cette vigilance sanitaire, a pour objet la surveillance, par le biais de notifications spontanées, des incidents relatifs aux gamètes, aux tissus germinaux et aux embryons utilisés à des fins d'assistance médicale à la procréation (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.

Objectifs :

- Pour compléter cette approche, nous avons réalisé une étude épidémiologique à partir des données d'hospitalisation du PMSI, dont le but était d'estimer la fréquence des événements de santé donnant lieu à une hospitalisation et diagnostiqués dans les 3 mois suivants une ponction d'ovocytes.

Patients et Méthodes

Echantillon

- Inclusions : ponction d'ovocytes de l'année 2012
- Exclusions : ponctions pour don d'ovocytes ou préservation de la fertilité

Analyse statistique : Etude descriptive

- Indicateur :
 - Fréquence d'au moins une occurrence de l'événement étudié dans les 3 mois suivant une ponction
- Facteurs de risque : analyse multivariée
 - Age
 - Accouchement

Résultats 1

Echantillon

- 57 843 ponctions et 45 012 femmes
- 94% d'exhaustivité
- 9 931 ponctions avec accouchement
- Moyenne âge : 33.7 ans
- 82% des cas ont été diagnostiqués dans un établissement différent de celui de la ponction

Résumé

Une étude épidémiologique a été réalisée à partir des données d'hospitalisation de 2012 du PMSI afin d'estimer la fréquence des complications donnant lieu à hospitalisation dans les 3 mois suivant une ponction d'ovocytes.

- Cette première étude réalisée sur une large cohorte a permis de réaliser une estimation de la fréquence des événements indésirables rares qui s'est avérée supérieure aux seules données issues de la notification spontanée en biovigilance.
- La fréquence des événements indésirables avec hospitalisation est proche de celles qui sont retrouvées dans la littérature. Elle représente 1,3% des ponctions, tous événements confondus.

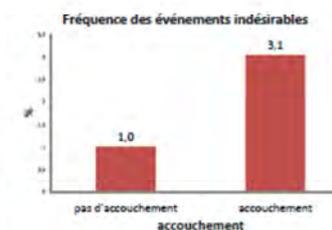
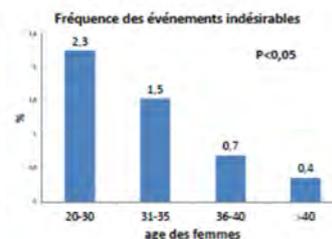
Discussion :

- La validité des diagnostics enregistrés devra être confirmée par une étude complémentaire, incluant si possible le retour aux dossiers médicaux. Par ailleurs la surveillance devra prendre en compte la possibilité d'un décès survenu à domicile.
- Après validation, cette étude pourra être pérennisée annuellement pour surveiller l'évolution de la fréquence de ces événements au niveau national.
- Tenant compte du fait que ces événements sont diagnostiqués dans 2 cas sur 3 en dehors des centres d'AMP, les statistiques seront adressés aux centres d'AMP et au correspondants locaux de biovigilance pour information.

Résultats 2

≥1 complication avec hospitalisation dans les 3 mois suivant la ponction :
1.32% (N = 763) IC_{95%} [1.23-1.41]

EVENEMENTS DE SANTE	N	%
> Décès	0	
> Syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévère	559	1%
> Thromboses veineuses : ≥1 événement	23	0,04%
o Embolie pulmonaire	10	0,02%
o Autres thromboses veineuses	16	0,03%
> Thromboses artérielles : ≥1 événement	6	0,01%
o Thrombose artérielle périphériques	2	
o AIT	2	
o Accident Vasculaire Cérébral	2	
o Infarctus du myocarde	0	
> Infections : ≥1 événement	110	0,20%
o Salpingite/ovarite aigue	29	
o Péritonite	25	
o Septicémie	1	
o Infection urinaire	60	
o Infection suite à un acte	17	
> Hémorragies : ≥1 événement	61	0,10%
o Hémopéritoine	39	
o Hématosalpinx	5	
o Hémorragie suite à un acte	21	
> Torsions d'ovaires : ≥1 événement	41	0,07%
> Traumatisme : ≥1 événement	4	0,007%
o Lésions traumatiques des organes pelviens	2	
o Perforation	3	
> Choc : ≥1 un événement	4	0,01%
o Arrêt cardiaque	1	
o Choc CV	4	
> Allergies médicamenteuses	11	0,02%
> Complications d'anesthésie	0	



Risques Relatifs d'événements indésirables - analyse multivariée -

	Odds Ratio [IC95%]	Pr > Khi-2
Age	0,91 [0,89 - 0,92]	<0,0001
Accouchement	2,9 [2,5 - 3,3]	<0,0001