

2017

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



Direction générale médicale et scientifique

Pôle Sécurité-Qualité / Pôle Qualité des données / Pôle Evaluation DPEGH

**G. Lemardeley, S. Lucas-Samuel, J-O. Galdbart, R. Mahmoudi, A. Deshayes
A. Zebina.**

Sommaire

I. INTRODUCTION	I-4
II. CHIFFRES CLES	II-5
II.1 Activité d'AMP de 2013 à 2016	II-5
II.2 Déclarations d'AMP vigilance de 2017	II-6
III. METHODOLOGIE	III-6
IV. ALERTES EUROPEENNES	IV-8
V. BILAN DES DECLARATIONS D'AMP VIGILANCE	V-10
V.1 Données générales	V-10
V.1.1 Evolution du nombre de déclarations	V-10
V.1.2 Déclaration par centre en 2017	V-11
V.1.3 Délai de déclaration	V-11
V.1.4 Mesures correctives mises en places	V-12
V.1.5 Dimension transversale et autres vigilances	V-12
V.1.6 Données régionales 2017	V-13
V.2 Effets indésirables	V-15
V.2.1 Chiffres clés	V-15
V.2.2 Taux de notification des effets indésirables par classe d'activité	V-15
V.2.3 Répartition des effets indésirables selon le type d'effet indésirable	V-17
V.2.3.1 Répartition des effets indésirables selon les grandes catégories médicales (SOCs)	V-19
V.2.3.2 Répartition des effets indésirables relatifs aux affections des organes de reproduction et du sein	V-20
V.2.3.3 Répartition des effets indésirables relatifs aux infections et infestations	V-22
V.2.3.4 Répartition des effets indésirables relatifs aux affections vasculaires	V-23
V.2.3.5 Autres effets indésirables	V-25
V.2.4 Gravité / Conséquences	V-26
V.2.5 Imputabilité	V-30
V.2.6 Actions entreprises par le centre	V-31
V.2.7 Activité de don ou événement donneur	V-33
V.2.7.1 Activité de don	V-33
V.2.7.2 Evénement donneur	V-33
V.3 Incidents	V-35
V.3.1 Chiffres clés	V-35
V.3.2 Répartition des incidents par étape du processus	V-36
V.3.3 Répartition des incidents par sous-étape du processus	V-37
V.3.4 Répartition des incidents par cause	V-43
V.3.5 Erreurs d'identification / erreurs d'attribution	V-46
V.3.6 Conséquences	V-48
V.3.7 Actions entreprises par le centre	V-48
V.3.8 Activité de don	V-50
V.3.9 Activité d'autoconservation	V-50
VI. BILAN DES ACTIONS 2017	VI-51

VI.1 Mise en place d'un comité de vigilance (COVI)	VI-51
VI.2 Rapport annuel du CLA	VI-51
VI.3 Thématique « tumeur borderline et stimulation ovarienne »	VI-52
VI.4 Sécurisation des récipients cryogéniques	VI-53
VI.5 Thématique « Hémopéritoines »	VI-54
VI.6 Défaut de qualité d'un réactif d'amplification génique du VIH-1	VI-55
VI.7 Evolutions de l'outil AMP Vigie	VI-55
VI.8 Participation au développement du futur portail des vigilances	VI-55
VI.9 Formation – Information	VI-56
VII. PERSPECTIVES POUR LES ANNEES 2018 ET 2019	VII-57
VIII. GLOSSAIRE	VIII-58
IX. ANNEXES	IX-59

I. Introduction

La surveillance de la sécurité et de la qualité des actes d'assistance médicale à la procréation (AMP) est une préoccupation constante pour les professionnels concernés par ces activités et pour les autorités de santé et tout particulièrement l'Agence de la biomédecine. Diverses mesures de prévention sont mises en œuvre en amont pour tendre à la minimisation des risques (ex : prévention des risques liés au geste clinique par la délivrance d'autorisation de sites, programme d'inspection, formation du personnel, prévention des risques liés aux voyages du donneur ou du couple par la mise en œuvre de recommandations/exigences concernant leur éviction ou leur dépistage, etc...). Néanmoins, la surveillance de l'équilibre bénéfices/risques, quel que soit l'acte d'AMP, repose essentiellement sur l'analyse des déclarations des professionnels de santé réceptionnées au fil de l'eau ainsi que sur les données épidémiologiques issues de la surveillance de populations cibles (ex : donneuses de gamètes, enfants issus d'un acte d'AMP, ...). L'apport des données épidémiologiques, à l'instar de la pharmaco-épidémiologie, palie à la fois le risque de sous-notification, la difficulté d'identification des signaux faibles (ceux pour lesquels l'imputabilité des gamètes/embryons/tissus germinaux ou de l'acte d'AMP n'est pas certaine) et l'absence de possibilité de quantification du risque (liée pour partie à la sous-notification). C'est cette « AMP-surveillance » dont la mise en place se fera progressivement qui constitue le nouveau cadre d'une vigilance modernisée ayant pour objet la détection, l'évaluation et la quantification des risques liés à l'usage des gamètes/embryons/tissus germinaux en tenant compte de toutes les données exploitables : caractéristiques des produits issus du corps humain, indications de l'acte, déclarations spontanées, études épidémiologiques, données de la littérature scientifique, analyses des bases de données médico-administratives.

L'année 2017 a essentiellement été consacrée à l'élaboration de la méthodologie permettant de déterminer quels sont les événements indésirables attendus et acceptables au regard du bénéfice de l'acte thérapeutique étudié. Ce travail devra être poursuivi en 2018 avec l'aide d'un groupe de travail composés par des représentants des sociétés savantes et permettre à terme de publier des référentiels de risques dans chaque domaine (stimulation ovarienne, prélèvement d'ovocytes, insémination, transfert, greffe). Ces référentiels permettront aux professionnels de santé de distinguer parmi l'ensemble de ces événements, ceux qui devront faire l'objet d'une déclaration immédiate, d'une surveillance active ou d'un recueil annuel.

Cette clarification du champ permettra de prendre en considération la part de risque inhérente aux activités d'AMP tout en conservant la réactivité nécessaire à la mise en place de mesures correctives lors de l'observation d'événements inacceptables en matière de santé publique ou au regard de la prise en charge individuelle de la donneuse ou du patient/couple concerné.

II. Chiffres clés

II.1 Activité d'AMP de 2013 à 2016

Les chiffres clés relatifs à l'évolution de l'activité d'AMP de 2013 à 2016 sont présentés dans le tableau AMPV1.

Tableau AMPV1. Evolution de l'activité globale d'AMP^a entre 2013 et 2016

	2013	2014	2015	2016
Nombre de centres
Nombre de laboratoires d'AMP*	100	93	93	90 ^a
Nombre de centres clinico-biologiques*	102	101	102	102 ^b
Nombre total d'inséminations artificielles	57352	56468	54167	52368
Inséminations intra-utérines intraconjugales	53555	52731	50714	49498
Inséminations intra-utérines avec sperme de donneur	3677	3618	3294	2870
Inséminations intra-cervicales avec sperme de donneur	120	119	159	0
Nombre total de tentatives réalisées en fécondation in vitro (FIV hors ICSI, ICSI, TEC)	85419	87305	91088	95362
Selon l'origine des gamètes et des embryons (quelle que soit la technique de FIV)				
Intraconjugal	82474	84310	88112	92328
Don de spermatozoïdes	1602	1613	1563	1527
Don d'ovocytes	1144	1241	1268	1303
Accueil d'embryons	199	141	145	154
Non renseigné	.	.	.	50
Selon les techniques (quelle que soit l'origine des gamètes et des embryons)				
FIV hors ICSI	21590	20717	20551	20142
ICSI	40774	41172	41679	42481
TEC	23055	25416	28858	32739
Nombre total de tentatives**	142771	143773	145255	147730

^a 3 laboratoires parmi les 90 n'ont pas réalisé d'insémination artificielle : 2 ont eu une activité de prélèvement de spermatozoïdes en vue d'une AMP et 1 a déclaré une activité de conservation et mise à disposition de spermatozoïdes en vue d'un don.

^b Parmi les 102 centres, 1 centre a eu pour seule activité, le prélèvement, le recueil, la préparation, la conservation et la mise à disposition d'ovocytes et de sperme dans le cadre du don.

*Ayant envoyé leur rapport d'activité dans les délais imposés ; en 2014 : 2 laboratoires d'insémination artificielle et 1 centre clinico-biologique n'ont pas transmis leur rapport annuel d'activité ; en 2016 : 1 centre clinico-biologique n'a transmis que partiellement ses données d'activité.

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

^a Le rapport d'activité des centres d'AMP est accessible sur le site de l'Agence de la biomédecine

II.2 Déclarations d'AMP vigilance de 2017

Ces dernières années, le nombre de déclarations et de centres déclarants est stable avec près de 500 déclarations pour, en moyenne, 84 centres déclarants (2013-2017).

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

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 télédéclaration. La proportion de déclarations faite en ligne sur AMP Vigie atteint quasiment 99% des déclarations en 2017.

L'évolution des chiffres clés relatifs à l'AMP vigilance est représentée dans le tableau AMPV2.

Tableau AMPV2. Evolution des chiffres clés relatifs à l'AMP vigilance (2013-2017)

	2013	2014	2015	2016	2017
Déclarations	469	548	489	477	457
Centres	86	87	82	84	80
Evènements	469	549	491	479	459
• Effets indésirables	362	413	364	380	359
• Incidents	107	134	123	95	96
• Effets indésirables et incidents liés	0	1	2	2	2
Délai moyen de déclaration (jours)	66	68	53	85	76
Délai médian de déclarations (jours)	36	40	27	41	34
Fréquence des événements graves	76,1%	79,7%	76,5%	88,3%	82,9%
Fréquence des effets indésirables graves	91,7%	92,3%	93,2%	96,9%	97,2%
Fréquence des incidents graves	23,4%	40,7%	28,0%	54,6%	30,6%
Déclarations saisies en ligne	91,5%	94,7%	96,7%	95,4%	98,9%
Nombre moyen de déclarations par centre	5	6	6	6	6

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 19/02/2018, une liste des erreurs et des données manquantes persistantes a été établie.

A la date du « gel » de la base, sur les 110 données incomplètes ou ambiguës, 29 avaient été corrigées par les centres d'AMP. Depuis ces dernières années, on observe tout de même une diminution du nombre d'anomalies remontées passant de 197 messages d'erreurs en 2015 à 110 en 2017, ce qui témoigne d'une meilleure « complétude » des données des déclarations.

➤ 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 19/02/2018 (date liée au délai de corrections des données par les centres) mais concernent les données des fiches déclarées uniquement sur l'année 2017.

Ainsi, comme pour les années précédentes, toutes les créations et modifications de déclarations concernant un événement constaté en 2017 (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. Par contre, elles seront présentes dans le rapport 2018 ce qui explique que les données chiffrées sont susceptibles d'évoluer d'une année sur l'autre et sont considérées comme consolidées au bout de 2 ans.

➤ Estimation des indicateurs

Pour rappel, 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 de l'année antérieure à celle étudiée dans le présent rapport (soit ici, 2016). 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 temporalités et des finalités de recueil différentes, ne seront utilisées qu'avec réserve afin de disposer d'un dénominateur 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 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 2014, 2015 et 2016, 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 2017, il s'agit de taux non consolidés donnés à titre indicatif.

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 les Etats Membres (EM), 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 dispositif est de fournir aux autorités compétentes de l'union européenne et à la CE un système efficace d'échanges d'informations sur les mesures urgentes prises ou le cas échéant à prendre par les EM, afin d'assurer la sécurité des tissus et cellules d'origine humaine notamment pour les tissus et cellules faisant l'objet d'échanges intra-communautaires. 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. Il concerne aussi d'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.

Ces alertes n'entrent pas complètement dans le champ de la vigilance tel que défini dans la réglementation française et ceci pour deux raisons principales :

- D'une part, 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 autorisée d'AMP (prélèvement, préparation, transfert ou insémination) réalisée sur le territoire national. Les alertes reçues via le dispositif RATC en 2017 ont toutes concerné la distribution directe aux femmes de paillettes de spermes issues d'une banque danoise en vue d'une auto-insémination et la découverte d'un événement pathologique survenu soit chez un enfant issu d'un don de gamètes soit chez un donneur de gamètes avec une potentielle conséquence en matière de risque d'une affection génétique pour les enfants issus de ce don. Il n'y a aucun renseignement sur (i) le nombre de femmes françaises ayant eu recours aux gamètes du donneur en question, (ii) le nombre d'enfants potentiellement nés à partir de ces gamètes et sur (iii) l'information réalisée auprès des femmes, de la part de la banque danoise. En l'absence de données de traçabilité exploitable de ces gamètes importées illégalement sur le territoire français, aucune investigation n'a pu être menée sur le territoire national.

En septembre 2018, il est prévu une modification législative destinée à interdire la distribution directe de paillettes de sperme pour privilégier une distribution auprès des professionnels de santé. En attendant, une demande a été faite aux autorités danoises afin qu'elle nous fasse part du rôle et des responsabilités des différents intervenants impliqués avec pour objectif de connaître la nature des informations qui sont délivrées aux femmes lors de la survenue de ces événements.

- D'autre part, l'alerte en tant que telle doit suivre un circuit spécifique, plus adapté et plus réactif que celui de la vigilance. Ainsi, en France, pour 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 pour les alertes épidémiologiques (Ex : circulation du virus Zika), 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'alerte consiste à diffuser un message aux professionnels les informant des zones concernées par l'épidémie et des mesures à prendre pour éviter la transmission aux patients de ces virus. 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 s'il s'avérait que les recommandations étaient insuffisantes et auraient conduit à la survenue d'un évènement indésirable.

Néanmoins, comme initié dans le rapport 2016, 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 AMPV3 ci-après.

Tableau AMPV3. Alertes RATC en AMP

Référence de l'alerte	Date de déclaration	Description
DK-2017-85	08/05/2017	Diagnostic d'un syndrome de Lynch (HNPCC) chez un donneur de sperme
DK-2017-86	29/08/2017	Diagnostic d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2) chez un donneur de sperme
DK-2017-95	15/12/2017	Retard moteur et du développement (brachy et plagiocéphalie) chez un enfant issu d'un don de sperme.
DK-2017-97	15/12/2017	Fœtus avec une maladie cardiaque sévère entraînant une interruption de grossesse.

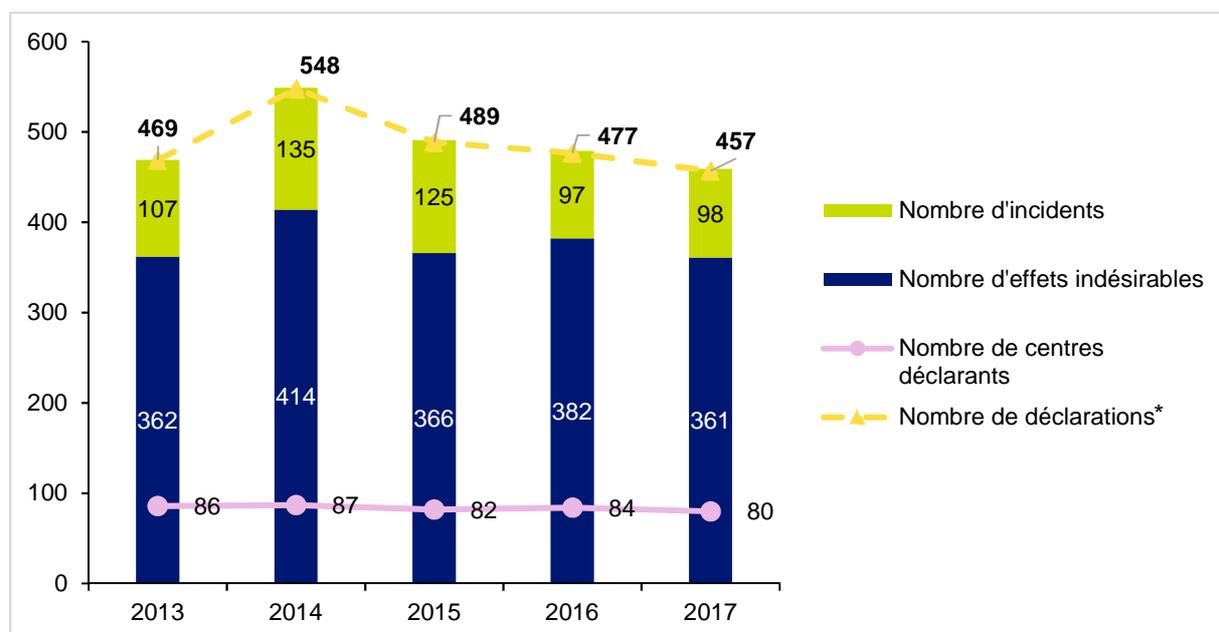
V. Bilan des déclarations d'AMP vigilance

V.1 Données générales

V.1.1 Evolution du nombre de déclarations

Entre le 1er janvier 2017 et le 31 décembre 2017, l'Agence de la biomédecine a reçu 457 déclarations^b d'AMP vigilance provenant de 80 centres d'AMP (79 centres clinico-biologiques et 1 laboratoire d'insémination artificielle) (voir le détail dans les chapitres V.2.3 et V.3.2 / 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 2013 à 2017



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

Le nombre de déclarations a pratiquement triplé depuis la mise en place du dispositif en 2008, et est relativement stable depuis 2013. Le nombre de centres d'AMP est également stable avec en moyenne 84 centres déclarants par année, ce qui représente un peu plus de 80% des centres clinico-biologiques et seulement 2% des laboratoires d'insémination artificielle.

En 2017, les 457 déclarations d'AMP vigilance sont réparties en 361 effets indésirables et en 98 incidents. Ces 457 déclarations correspondaient à 459 événements indésirables car 2 déclarations

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

concernaient à la fois un incident et un effet indésirable liés. Il s'agissait de la survenue de syndrome d'hyperstimulation ovarienne associé à une erreur de déclenchement de l'ovulation.

Ce graphique met en évidence que la proportion d'effets indésirables par rapport aux incidents reste stable depuis 2013, avec environ 3/4 d'effets indésirables et 1/4 d'incidents.

V.1.2 Déclaration par centre en 2017

Le nombre de déclarations pour chaque centre d'AMP en 2017 est présenté en Annexe I.

Le nombre moyen de déclarations par centre en 2017 est de 6 ± 5 avec des extrêmes allant de 1 à 32 déclarations.

En 2017, 25 centres n'ont pas effectué de déclaration en AMP vigilance, ce qui représente environ 25% des centres d'AMP. Parmi ces 25 centres, 11 centres n'ont jamais ou peu fait de déclarations depuis 2012. Il est prévu de revenir vers eux pour comprendre les raisons de cette sous-notification et les accompagner, le cas échéant, dans la démarche de déclaration et plus globalement de leur gestion des risques.

V.1.3 Délai de déclaration

Concernant les délais de déclaration, le décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif à l'AMP vigilance prévoit que les Correspondants Locaux d'AMP Vigilance (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. Or, le délai moyen entre la déclaration faite à l'Agence de la biomédecine en 2017 et la date de constatation de l'événement indésirable est bien supérieur avec une moyenne de 76 jours [0-693^c] ± 108 jours et une médiane à 34 jours. Ce délai s'est raccourci par rapport à l'année précédente (moyenne de 85 jours et médiane à 41 en 2016). En 2017, 11 événements indésirables ont été déclarés plus d'un an après la date de constatation de l'événement.

Bien que l'AMP vigilance ait une temporalité distincte de l'alerte et ne nécessite pas une réactivité 24h/24 et 7j/7, il convient de déclarer rapidement les événements entrant dans le champ de la vigilance afin de disposer d'informations précises décrivant les circonstances de survenue de l'événement et réunir tous les éléments nécessaires aux investigations à mener, le cas échéant, pour la mise en œuvre de mesures correctives.

Par ailleurs, pour ces déclarations tardives, elles sont encore trop souvent adressées à l'Agence de la biomédecine en toute fin d'année voire lors des congés d'été lorsque les centres dressent leur bilan

^c Il s'agissait de l'observation à J2 d'ovocytes tous lysés dans les boîtes de culture (contamination par *E. coli*). La patiente présentait un antécédent d'hydrosalpinx (ponction réalisée sous couverture antibiotique) et une spermoculture chez l'homme était positive 3 mois avant (consignes d'hyperhydratation et gradient 6 couches).

des non-conformités. Il est rappelé que les déclarations (partie A) doivent être réalisées avant de disposer des conclusions de l'enquête (partie B) et qu'un effort doit être mené localement pour que les délais réglementaires soient respectés.

La répartition et l'évolution du délai de déclaration depuis 2013 sont présentées dans le tableau AMPV4.

Tableau AMPV4. 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	
2013	45,4%	46,9%	6,8%	0,9%	100% (469)
2014	44,9%	46,9%	7,5%	0,7%	100% (548)
2015	54,8%	39,1%	4,5%	1,6%	100% (489)
2016	42,6%	42,3%	12,2%	2,9%	100% (477)
2017	48,4%	39,8%	9,4%	2,4%	100% (457)

* 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 38 déclarations par mois, avec deux pics de 51 déclarations en juillet et de 68 déclarations en décembre. En 2017, quasiment la moitié des déclarations ont été envoyées dans le mois qui suit la constatation de l'événement indésirable et près de 12 % des déclarations ont été effectuées plus de 6 mois après la constatation de l'événement.

V.1.4 Mesures correctives mises en places

Concernant les mesures correctives, moins de 20% des déclarations ont 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 de l'amélioration des pratiques à l'échelon local. Les mesures mises en place seront détaillées dans les chapitres V.2.6 et V.3.7.

V.1.5 Dimension transversale et autres vigilances

Globalement, près de 20 % des déclarations (89/457) ont donné lieu par l'établissement à un signalement à une autre vigilance. L'Agence de la biomédecine a transmis 2 déclarations à une autre vigilance dont une en matériovigilance et une en pharmacovigilance. Ceci reflète la dimension transversale importante de l'AMP vigilance. Il est à noter que ces déclarations font très peu l'objet de retour de la matériovigilance ou de la pharmacovigilance sur les enquêtes ou conséquences de ces

événements. C'est également un axe d'amélioration des échanges existants entre les deux agences (ANSM et ABM) en charge de ces vigilances.

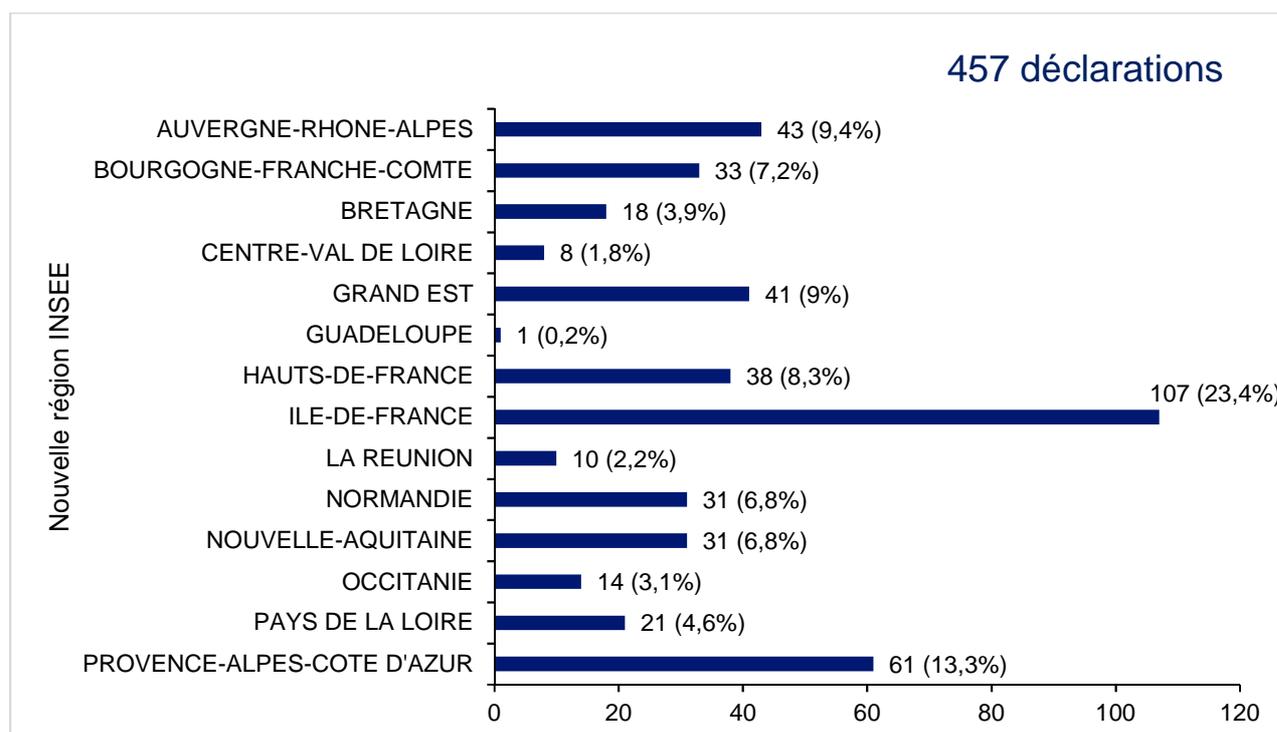
Pour rappel, une incitation à une « double » déclaration par chacun des correspondants de vigilance concerné est systématiquement effectuée via l'outil AMP Vigie lors de la réception de l'accusé de réception par le centre avec l'envoi d'un message type.

A l'avenir, le lien entre l'AMP vigilance et la vigilance des actes de soins ou des infections liées aux soins qui toutes deux relèvent des Agences régionales de santé, devra être renforcé pour, notamment, définir le rôle respectif de chaque structure dans la gestion des déclarations les concernant.

V.1.6 Données régionales 2017

La répartition du nombre de déclarations par région est représentée à la figure AMPV2.

Figure AMPV2. Répartition des déclarations d'AMP vigilance par région en 2017



En 2017, 80 centres d'AMP (79 centres clinico-biologiques d'AMP ou 1 laboratoires d'IA) répartis dans les 12 régions métropolitaines et 2 DOM ont fait au moins une déclaration d'AMP vigilance. Le nombre de déclarations par région varie de 1 déclaration à 107 déclarations pour l'Île de France.

Pour 5 régions, la totalité des centres clinico-biologiques de la région ont fait au moins une déclaration d'AMP vigilance en 2017 (Bourgogne Franche Comté, Guadeloupe, Réunion, Normandie, PACA). Il convient de noter que ces chiffres restent très faibles en regard de l'activité de ces centres.

Ce graphique représente uniquement l'activité déclarative en AMP vigilance. La prise en compte de l'activité de la région montrerait probablement une répartition différente. En effet, Les régions ayant une forte activité en AMP n'ont pas proportionnellement le plus fort taux de notification en vigilance.

V.2 Effets indésirables

V.2.1 Chiffres clés

Les chiffres clés relatifs aux effets indésirables déclarés en 2017 sont représentés dans le tableau AMPV5 ci-après.

Tableau AMPV5. Chiffres clés sur les effets indésirables déclarés en 2017

	Nombre d'effets indésirables
Nombre total	361
Nombre d'effets indésirables graves ¹	351
Pourcentage des effets indésirables graves	97,2%
Activités concernées	.
. AMP	348
. Don	4
. Autoconservation	9

¹ Effets indésirables entraînant la mort ou mettant la vie en danger, entraînant une invalidité ou une incapacité, provoquant ou 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

Comme chaque année, la plupart des déclarations d'effets indésirables (88 %) concerne l'activité d'ICSI ou de FIV. Concernant l'activité d'insémination et comparativement au nombre important d'actes réalisés, il est très probable que cette activité fasse l'objet d'une sous notification. En effet, même si comparativement à la FIV, il est possible que la stimulation ovarienne des patientes, moins forte, entraîne moins d'hyperstimulations ovariennes, il est vraisemblable que les effets indésirables soient peu déclarés compte-tenu de la part importante des inséminations réalisées en cabinet libéral. Le portail des vigilances (voir chapitre VI – Bilan des actions 2017) devrait permettre à ces professionnels exerçant en dehors d'un établissement de santé et ne disposant pas d'un CLA de déclarer ces événements indésirables. Cette possibilité pourrait favoriser à terme la remontée d'information de vigilance concernant cette activité.

L'évolution du nombre de déclarations d'effets indésirables selon les classes d'activité (AMP, Autoconservation, Don) est présentée dans le tableau AMPV6 ci-dessous.

Tableau AMPV6. Evolution du nombre de déclarations d'effets indésirables selon les classes d'activité (AMP, Autoconservation, Don)

Activité	2015		2016		2017
	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	145255	357	147730	375	348
Inséminations	54167	6	52368	7	6
Fécondations (FIV, ICSI)	62230	326	62623	346	318
TEC	28858	7	32739	8	5
Type d'AMP non renseigné	0	12	0	5	19
Autoconservations	12287	3	12792	3	9
Préservation de la fertilité (b)	5911	.	6473	.	.
En cours d'AMP (c)	6376	.	6319	.	.
Dons (gestion des donneurs)	795	6	1109	4	4
Donneurs de spermes	255	0	363	0	1
Donneuses d'ovocytes	540	6	746	4	3

- (a) Tentatives : cycles d'insémination artificielle (IIU, IIC) ; ponctions d'ovocytes dans le cadre des fécondations in vitro (FIV, ICSI) ; mises en fécondation d'ovocytes (don d'ovocytes) ; décongélation d'embryons (TEC).
- (b) Il s'agit des nouvelles autoconservations de tissus germinaux quelles qu'elles soient (autoconservations de spermatozoïdes, ovocytes, tissus testiculaires et ovariens réalisées dans l'année (en nombre de patients)).
- (c) Il s'agit des nouvelles autoconservations de l'année de tissus germinaux, de spermatozoïdes et d'ovocytes (en nombre de patients).

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

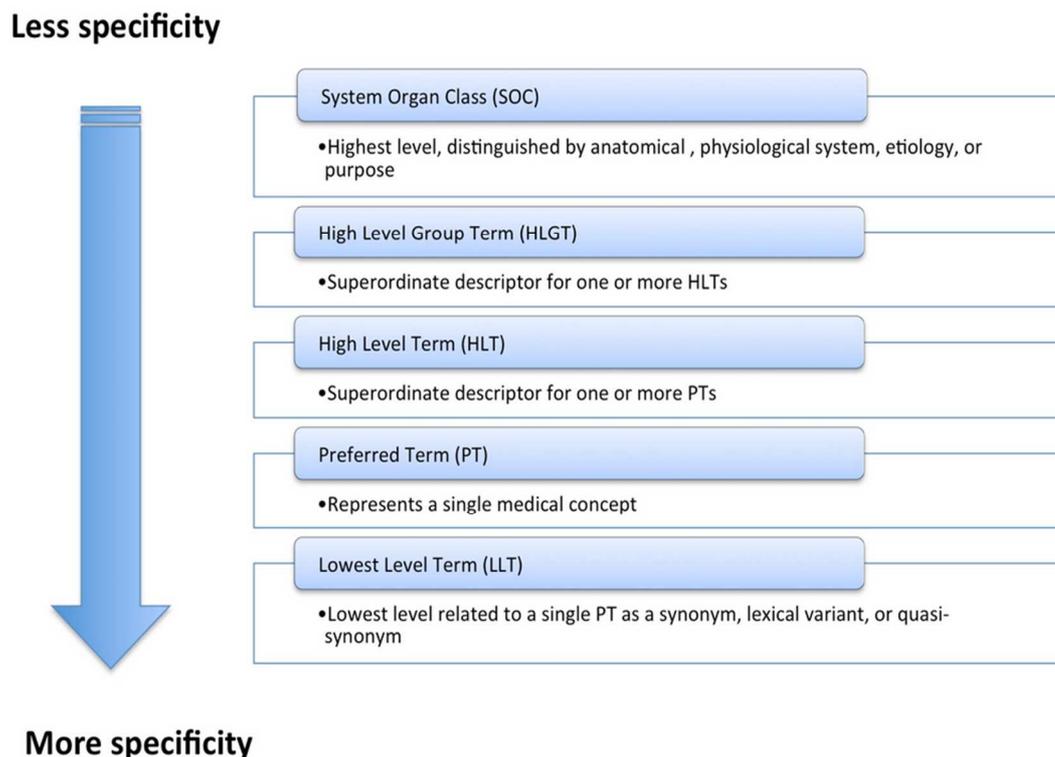
- Activité d'AMP : en moyenne, au niveau national, si on rapporte le nombre d'effets indésirables déclarés à l'activité, on obtient un indicateur de 2,46 effets indésirables déclarés pour 1000 actes d'AMP en 2015, de 2,54‰ en 2016 et de 2,36‰ en 2017 (rapporté à l'activité de 2016).
- Activité d'autoconservation : le taux de notification d'effets indésirables rapportés à l'activité nationale reste particulièrement bas. En 2015 et 2016, on observe 2,4 effets indésirables pour 10000 autoconservations et 7,04 effets indésirables pour 10000 autoconservations en 2017. Il s'agissait principalement d'infections post-prélèvement ou d'hémopéritoïnes.
- Activité de don : en moyenne, au niveau national, si on rapporte à l'activité de prélèvement les effets indésirables déclarés lors d'un don d'ovocytes, on obtient un indicateur de 1,1 effets indésirables pour 100 donneuses en 2015, de 0,5% en 2016 et de 0,4% en 2017. Il convient de rappeler que la survenue d'effets indésirables dans le cadre d'un don est d'autant moins acceptable que cet acte ne confère à la donneuse aucun bénéfice individuel direct. Ainsi une bonne maîtrise des risques par le

centre doit permettre de limiter au maximum la survenue de ces effets indésirables. Ces taux sont à comparer aux données de la littérature internationale^d 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.

V.2.3 Répartition des effets indésirables selon le type d'effet indésirable

En 2017, la typologie des effets indésirables a été revue et remplacée par une typologie selon le thesaurus MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) qui est une terminologie médicale utilisée, notamment, dans la codification des effets indésirables déclarés en pharmacovigilance. La terminologie MedDRA est constituée de différents niveaux de spécificité (cf. figure AMPV3).

Figure AMPV3. Hiérarchie de la terminologie MedDRA



^d 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.

Cette terminologie comprend 5 niveaux de spécificité allant du moins spécifique ou plus spécifique :

- SOC = classification par discipline médicale (concept le plus large) (ex : affections des organes de la reproduction, affections vasculaires, infections)
- HLT = Termes de haut niveau (ex : troubles de l'ovaire et de la trompe de Fallope).
- HLT = Terme de haut niveau (ex : affections ovariennes et de la trompe de Fallope)
- PT = Terme préférentiel (ex : torsion annexielle, abcès de l'ovaire)
- LLT = Terme de plus bas niveau (torsion de l'ovaire, hémopéritoine)

Les 2 derniers niveaux se rapportent en général à un symptôme, une maladie, un diagnostic, ...

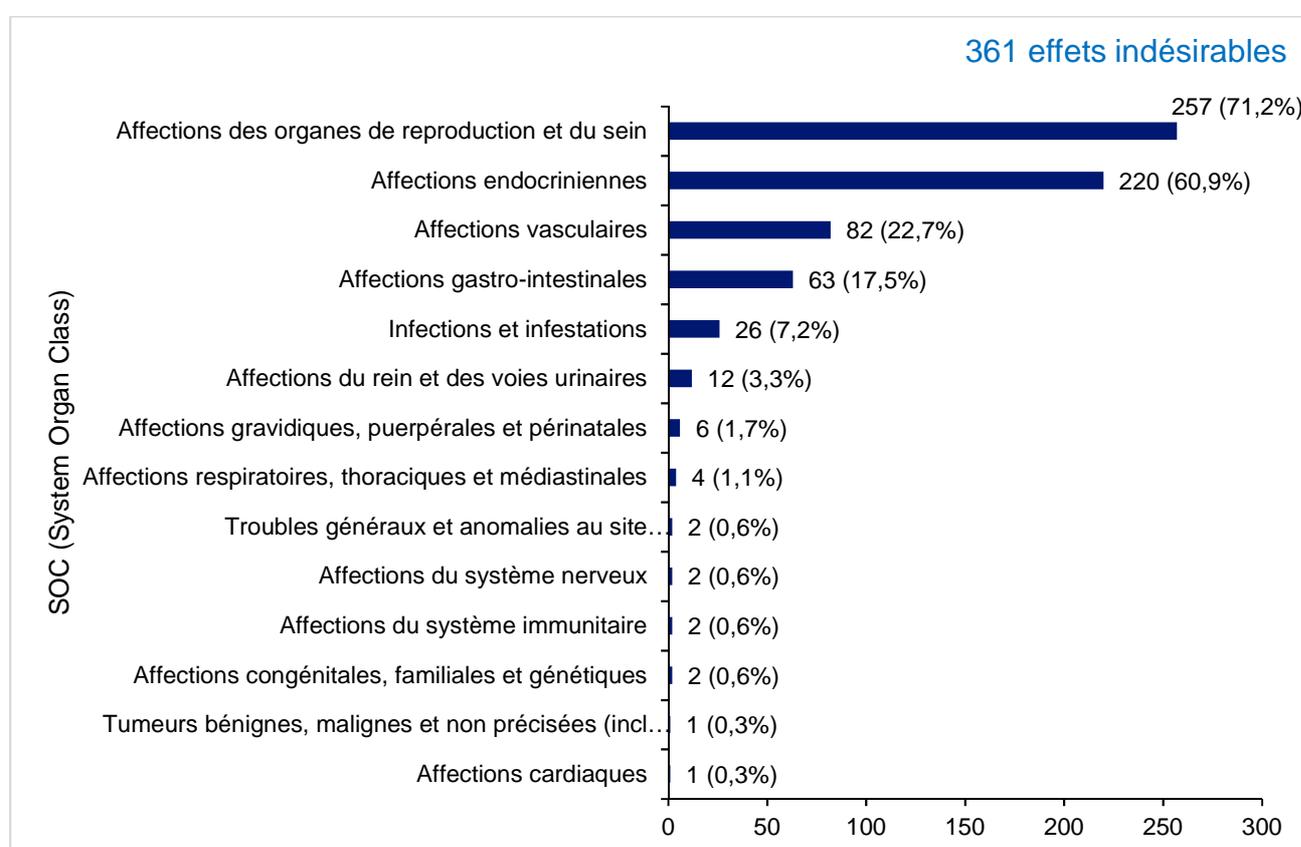
Il s'agit de la 1^{ère} année où l'on utilise cette terminologie pour l'analyse des déclarations d'effets indésirables. Pour cela chaque effet indésirable déclaré en 2017 a été recodé selon cette terminologie en choisissant un terme spécifique (PT ou LLT) et un terme plus général comme la « discipline médicale » (SOC). Un PT/LLT pouvant être rattaché à plusieurs SOC, il a été décidé, pour cette année, de prendre en compte 2 SOC au maximum. Par exemple une salpingite sera comptabilisée à la fois dans les organes de reproduction et dans les infections. Ce nouveau thesaurus sera implémenté dans AMP vigie au cours de l'année 2018 et sera renseigné par l'Agence de la biomédecine.

V.2.3.1 Répartition des effets indésirables selon les grandes catégories médicales (SOCs)

En prenant en compte le fait que certains effets indésirables se retrouvent dans plusieurs catégories, on remarque qu'en 2017, les effets indésirables concernent majoritairement 3 grandes disciplines médicales : les affections des organes de reproduction et du sein (71% des déclarations), les affections vasculaires (23%), et les infections et infestations (7%).

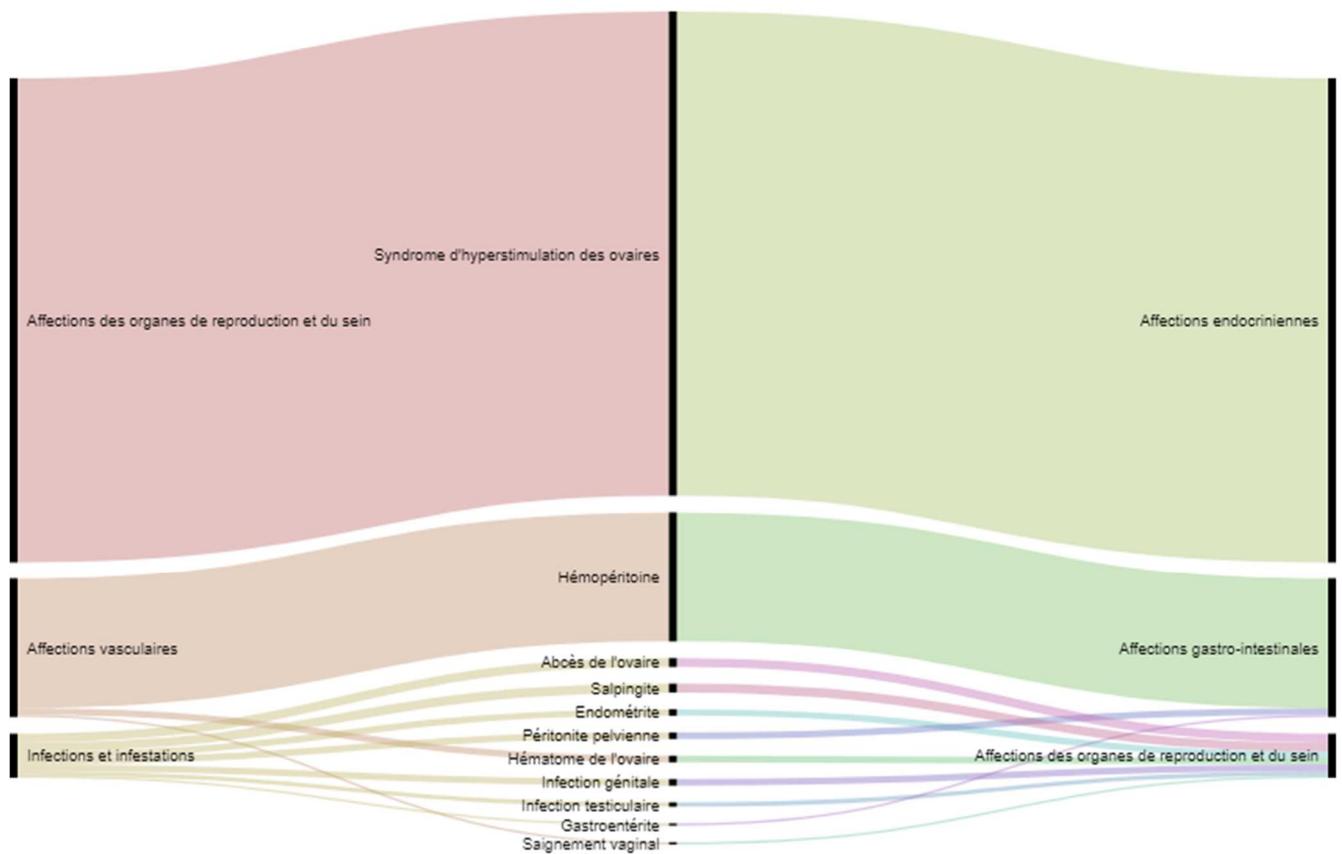
La répartition des effets indésirables selon les grandes catégories médicales est représentée à la figure AMPV4.

Figure AMPV4. Répartition des effets indésirables en 2017 selon les grandes catégories médicales (SOCs)



Comme cela est présenté à la figure AMPV5, l'ensemble des effets indésirables relatifs aux affections endocriniennes est également compris dans les affections des organes de la reproduction car il s'agit uniquement des syndromes d'hyperstimulation. De la même manière, la majorité des affections gastro-intestinales correspondent également à des affections vasculaires car il s'agit principalement d'hémopéritoines post-ponctions ovariennes. La plupart des infections se retrouvent également à la fois dans les infections et dans les affections des organes de la reproduction.

Figure AMPV5. Co-occurrences des SOC en 2017

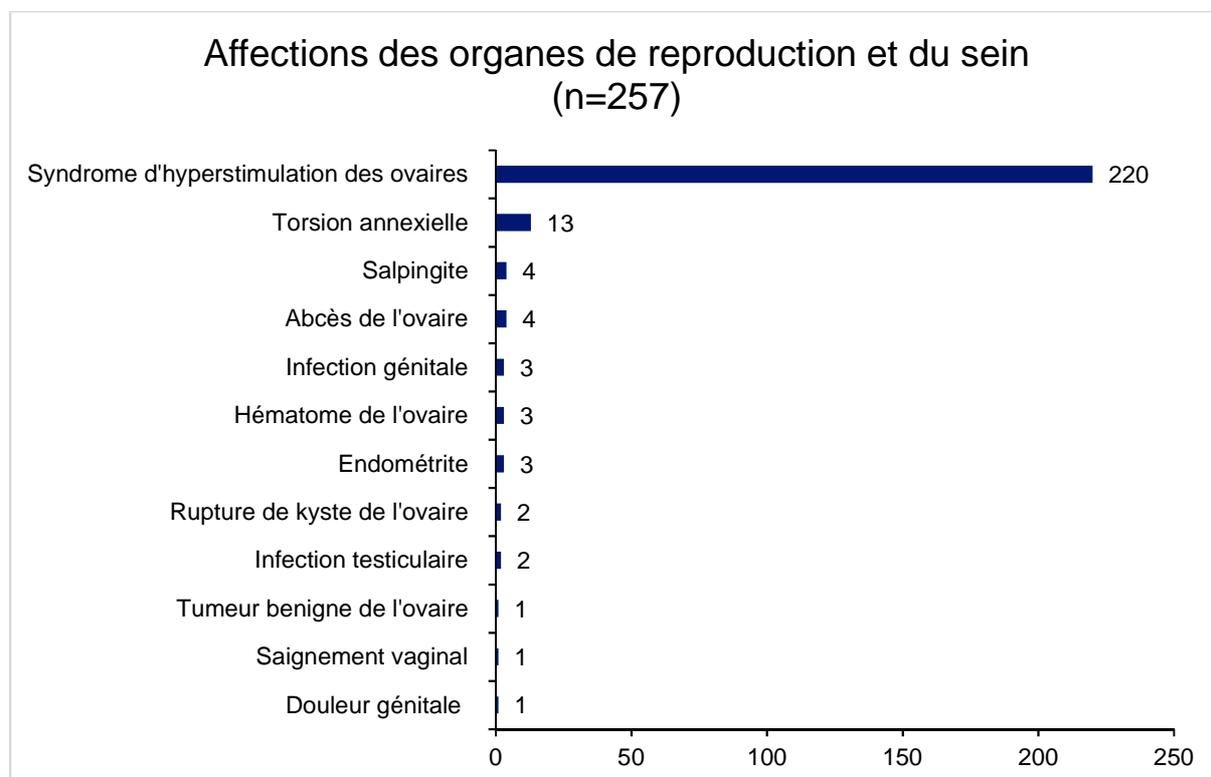


La répartition des effets indésirables par grande discipline médicale (SOC) est détaillée dans les figures AMPV6 à AMPV10.

V.2.3.2 Répartition des effets indésirables relatifs aux affections des organes de reproduction et du sein

La répartition des effets indésirables relatifs aux affections des organes de reproduction et du sein en 2017 est représentée à la figure AMPV6.

Figure AMPV6. Répartition des effets indésirables relatifs aux affections des organes de reproduction et du sein en 2017



Hormis les infections et les affections vasculaires qui seront détaillées par la suite, les effets indésirables relatifs aux organes de la reproduction sont principalement les syndromes d'hyperstimulation ovarienne (HSO) et les torsions d'annexe qui représentent respectivement 61% (220/361) et 4% (13/361) des déclarations. On observe une légère diminution de la proportion des HSO en 2017 par rapport à 2016 (65% de HSO).

La part importante de ces déclarations a motivé, en 2012, la mise en ligne d'un outil d'évaluation des pratiques professionnelles par l'Agence de la biomédecine (<https://www.eppshos.org/>). A ce jour, cet outil est très peu utilisé par les professionnels : en 6 ans, il n'y a eu que 34 créations de compte et seulement 4 centres ont créé des cas d'HSO. Une réflexion est en cours sur la pérennité de cet outil.

A noter toutefois, un cas de tumeur bénigne de l'ovaire découvert chez une patiente avec une infertilité primaire d'étiologie masculine prise en charge pour 3 inséminations intra-utérines et 5 ponctions en FIV. Lors d'une hospitalisation pour douleurs, la biopsie per coelioscopie ovarienne a mis en évidence une tumeur borderline avec micro invasion. Le compte-rendu d'anatomopathologie précise qu'il s'agit d'un cystadénome papillaire séreux à la limite de la malignité des ovaires bilatéraux, associé à des implants épithéliaux desmoplastiques non invasifs avec localisation ganglionnaire.

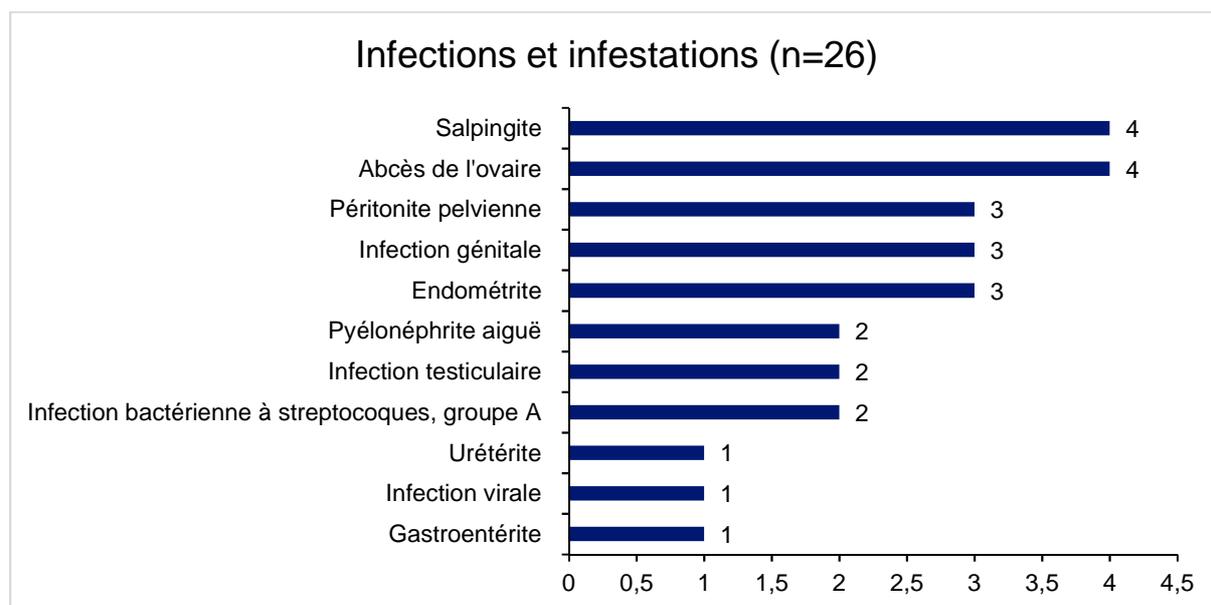
Après validation en réunion de concertation pluridisciplinaire, une laparotomie a été réalisée pour une annexectomie bilatérale avec hystérectomie, exérèse des lésions de carcinose, curage pelvien et lombo-aortique, omentectomie infra-gastrique. Elle n'aura pas de chimiothérapie.

Ce sujet a fait l'objet de communications en 2017 qui sont détaillées dans le chapitre VI.2.

V.2.3.3 Répartition des effets indésirables relatifs aux infections et infestations

La répartition des effets indésirables relatifs aux infections et infestations en 2017 est représentée à la figure AMPV7.

Figure AMPV7. Répartition des effets indésirables relatifs aux infections et infestations en 2017



En 2017, environ 7 % des déclarations d'effets indésirables concernent des complications infectieuses (26/361). Ces événements infectieux au décours de ponctions folliculaires concernent principalement des infections liées aux organes de reproduction (abcès de l'ovaire, salpingites/pyosalpinx, endométrite surinfectés) qui pour une partie surviennent sur un terrain à risque (endométriose, hydrosalpinx, ...). Dans quelques cas, il s'agit d'infections liées au système gastro-intestinal (pelvipéritonite) ou au système rénal et urinaire (pyélonéphrite, urétéríte). Par rapport à l'année précédente, on observe une augmentation d'environ 2% de ces complications infectieuses.

Parmi les salpingites déclarées, un cas concernait un pyosalpinx survenu 48h post-insémination chez une patiente porteuse d'un hydrosalpinx et atteinte d'endométriose sévère. La bactériologie post-drainage du pyosalpinx était en faveur d'un *E. coli* (la spermoculture était négative). En matière de décontamination et d'antibioprophylaxie, le centre effectue un nettoyage du col de l'utérus avant toute insémination par sérum physiologique et dans ce cas il n'y avait pas eu d'antibioprophylaxie avant l'insémination.

Un cas d'infection bactérienne à streptocoques du groupe A post-ponction ovarienne a été déclaré. Il s'agissait d'une patiente qui présentait, à J2 post-ponction, un diagnostic de péritonite (associé à un hémopéritoine modéré) compliqué d'une ischémie aiguë du membre inférieur droit (emboles septiques probables). Les résultats microbiologiques ont montré une infection à *Streptococcus pyogenes* (choc septique à streptocoque du groupe A). Au terme de l'investigation, la patiente allait bien et disposait de soins locaux du pied droit (ischémie en voie de régression, récupération complète probable). L'investigation a montré que la porte d'entrée du streptocoque était probablement familiale (enfant porteur). La recherche a posteriori d'un portage chez la patiente était négative (patiente sous antibiotiques depuis 3 jours). L'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière a été associée et l'ensemble des personnels du centre d'AMP et de gynécologie présents pour la ponction a été contrôlé (portage négatif). La ponction ovarienne a été réalisée au bloc avec port de tenue adaptée avec masque. L'ARS a été informé par l'établissement.

Un 2ème cas d'infection bactérienne à streptocoque du groupe A post-ponction ovarienne concernait la survenue d'une péritonite à J3 post-ponction. Le dépistage du streptocoque était positif pour l'entourage (mari + fils) et négatif pour le personnel de l'hôpital. La patiente a été hospitalisée 15 jours et traitée par triple antibiothérapie.

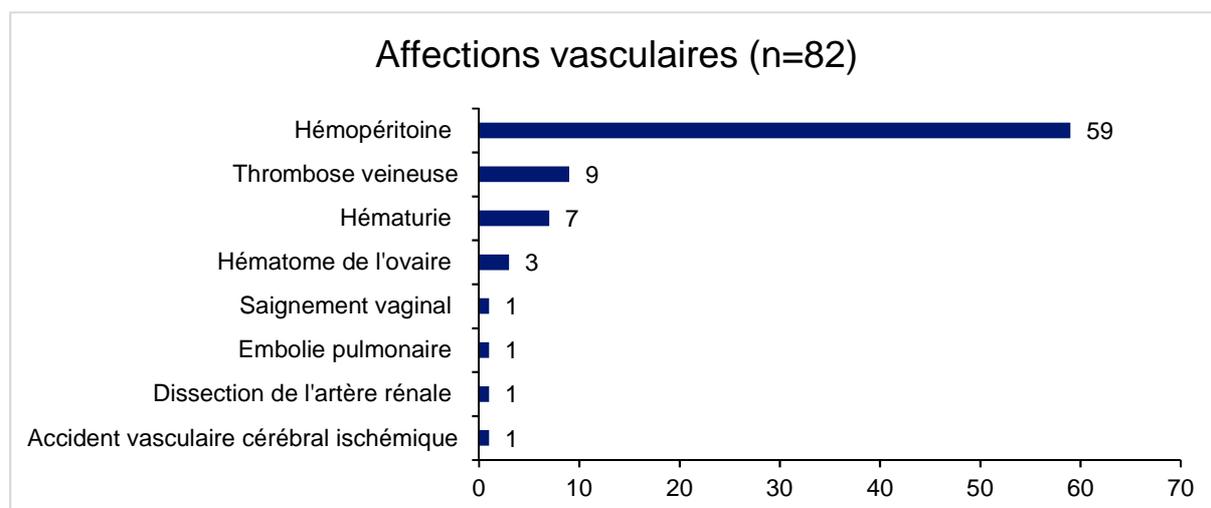
Par ailleurs, deux cas de surinfections d'hématomes testiculaires post biopsie testiculaire pour azoospermie à bilan normal sont survenues dans le même centre. Dans les 2 cas, une orchidectomie a été réalisée. Dans un cas, des paillettes de sperme testiculaires utilisables en ICSI ont été constituées lors de la biopsie. Après enquête, il n'y avait pas de terrain à risque particulier. Dans un cas, l'analyse bactériologique du pus prélevé en peropératoire a montré du *Staphylococcus aureus* et de *Enterococcus faecalis* et dans l'autre cas, de nombreux germes cutanés (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus anginosus*, *Corynebacterium sp*, *Propionibacterium avidum*). Tous les gestes de biopsie testiculaire ont été faits par le même opérateur expérimenté au bloc opératoire et le protocole d'asepsie cutanée a été respecté. Devant ces 2 cas sur une brève période, il a été décidé de supprimer dans les suites des biopsies testiculaires la prescription systématique d'AINS qui peut retarder le diagnostic de collection hématique post biopsie et favoriser la surinfection des hématomes.

Les différentes déclarations relatives aux infections mettent en exergue l'hétérogénéité des pratiques selon les centres en terme de décontamination et d'antibioprophylaxie ou antibiothérapie selon les actes et les facteurs de risque. Une réflexion sur cette thématique sera soumise à l'avis du comité de vigilance en AMP.

V.2.3.4 Répartition des effets indésirables relatifs aux affections vasculaires

La répartition des effets indésirables relatifs aux affections vasculaires en 2017 est représentée à la figure AMPV8.

Figure AMPV8. Répartition des effets indésirables relatifs aux affections vasculaires en 2017



En 2017, les affections vasculaires représentent 23 % (82 cas) des effets indésirables déclarés. Il s'agit dans la majorité des cas d'hétopéritoinies post-ponction ovariennes. Ces hétopéritoinies représentent 72% des affections vasculaires déclarées et 16 % des effets indésirables déclarés (vs 12% en 2016). Les cas d'hétopéritoinies font l'objet d'une étude cas / témoin sur plusieurs années (cf. VI. Bilan des actions).

Onze cas d'accidents thromboemboliques, associés pour 6 d'entre eux à un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère, ont été rapportés par 11 centres d'AMP chez des femmes âgées en moyenne de 36 ± 4 ans [28-42].

Ces 11 cas sont répartis en :

- 1 embolie pulmonaire ;
- 6 thromboses veineuses (membres inférieurs, surale, poplitée, jugulaire) ;
- 2 thromboses veineuses superficielles post pose de perfusion dont une surinfectée ;
- 1 thrombophlébite cérébrale survenue un mois et demi après une insémination sur une grossesse quadruple suite à une 2ème IIU ;
- 1 accident vasculaire cérébral ischémique (Multiples AVC ischémiques et thrombose veineuse profonde du membre inférieur droit dans un contexte d'HSO de grade C sur grossesse triple avec un singleton et une grossesse gémellaire monochoriale biamniotique).

En 2016, la récurrence de ce type d'accidents cardio-vasculaires a, en complément du guide relatif à la prévention et à la prise en charge des thromboses artérielles et veineuses dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (AMP) publié par l'Agence en 2013, conduit à la rédaction d'un focus spécifique dans la lettre d'information « AMP Vigilance'infos » de décembre 2016. Ces deux documents sont systématiquement ré-adressés aux CLA pour sensibiliser les professionnels sur la maîtrise des facteurs de risque modifiables.

Un cas d'infarctus rénal droit sur dissection de l'artère rénal au cours du traitement de stimulation (S6) d'un protocole antagoniste a été déclaré. Il n'y a pas d'hypothèse claire quant à la concomitance entre l'infarctus rénal et la stimulation ovarienne. Il s'agirait probablement d'une simple coïncidence temporelle.

Quelques cas d'hématomes de l'ovaire, de saignements vaginal, et d'hématurie ont également été décrits.

V.2.3.5 Autres effets indésirables

Le détail des autres effets indésirables moins fréquents est représenté dans le tableau AMPV7.

Certains effets indésirables apparaissent deux fois car ils appartiennent à 2 SOC's différents (ex : malformation fœtale, œdème aigu du poumon...).

Tableaux AMPV7. Répartition des autres effets indésirables

MEDDRA_SOC	MEDDRA_PT_LLT	Nombre de déclarations
Affections cardiaques	Œdème aigu du poumon	1
Affections congénitales, familiales et génétiques	Malformation fœtale	1
	Syndrome de Poland	1
Affections du rein et des voies urinaires	Dissection de l'artère rénale	1
	Insuffisance rénale aiguë	1
	Urétérite	1
	Pyélonéphrite aiguë	2
	Hématurie	7
Affections du système immunitaire	Choc anaphylactique	1
	Érythème noueux	1
Affections du système nerveux	Accident vasculaire cérébral ischémique	1
	Inflammation du système nerveux central	1
Affections gastro-intestinales	Gastroentérite	1
	Péritonite pelvienne	3
	Hémopéritoine	59
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	Fausse couche	1
	Grossesse multiple	1
	Hydramnios	1
	Malformation foetale	1
	Grossesse extra-utérine rompue	2
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Embolie pulmonaire	1
	Épanchement pleural isolé	1
	Laryngospasme	1
	Œdème aigu du poumon	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction indésirable à un médicament	2
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Tumeur bénigne de l'ovaire	1

Parmi ces effets indésirables, certains cas présentaient un intérêt particulier du fait d'une criticité élevée ou d'un caractère exceptionnel ou répétitif.

Il s'agissait par exemple :

- de la survenue de céphalées et de paresthésies au 9^{ème} jour de stimulation chez une patiente sans facteurs de risque ni syndrome d'hyperstimulation ovarienne (lésions inflammatoires à l'IRM cérébrale sans aucune origine identifiée) ;
- d'un œdème aigu du poumon sur blocpnée en post ponction sous anesthésie générale (facteurs de risques : asthme et allergie) ;
- d'un épanchement pleural isolé (les années précédentes 2 autres cas similaires d'HSO avec une expression uniquement pleurale dont l'une avec des lésions d'endométriose pleurale avaient été déclarés).

Deux cas dans un même centre étaient relatifs à la survenue de grossesse extra-utérine (GEU) un mois après transfert d'embryons congelés. Dans les 2 cas, la patiente avait été considérée initialement comme non enceinte au vu du résultat des β HCG à 4 UI considéré comme négatif (normes du laboratoire = négatif si <20 UI) et compte-tenu de la survenue de saignements considérés comme des menstruations. Dans un cas, une salpingectomie pour rupture ampullaire a été réalisée. Dans l'autre cas, la patiente présentait un tableau d'hémopéritoine franc nécessitant une hospitalisation et une salpingectomie d'hémostase en urgence. Suite à ces deux événements, le centre a modifié ses procédures et a décidé de faire systématiquement un second dosage de β HCG 48h après un premier dosage si celui-ci n'est pas à 0 quelles que soient les normes du laboratoire.

Deux autres déclarations étaient des événements qui relevaient davantage de complications obstétricales qui sont à la limite de la déclaration en AMP vigilance car le lien d'imputabilité avec l'AMP semble peu probable. Il s'agissait d'une rupture prématurée des membranes sur hydramnios associée à une mise en travail spontanée à 25 SA + 3j ayant entraîné une césarienne en urgence pour anomalie du rythme cardiaque fœtal (décès de l'enfant à la naissance) et d'une fausse couche tardive à 20 SA sur grossesse quadruple (quatre chorion, quatre amnios) suite à 1^{ère} IIU (jour du déclenchement : 2 follicules à l'échographie associés à un dosage d'œstradiol à 755), une réduction embryonnaire leur avait été proposée.

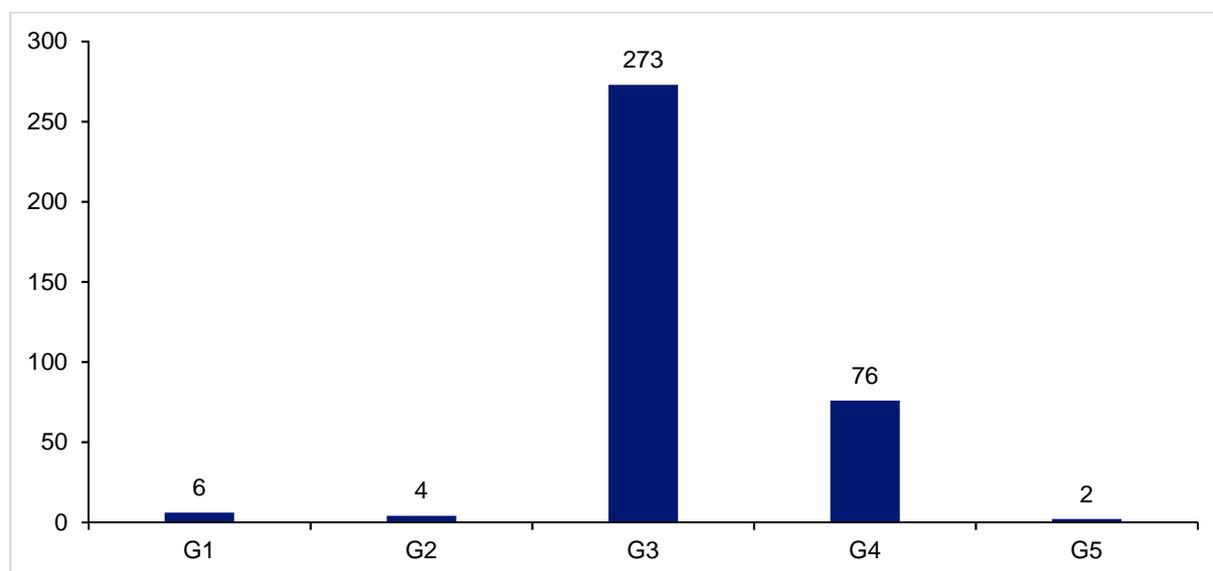
V.2.4 Gravité / Conséquences

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

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'évolution du nombre de déclarations par niveau de gravité en 2017 est présentée dans la figure AMPV9.

Figure AMPV9. Nombre de déclarations par niveau de gravité (G1 à G5) en 2017



En 2017, les effets indésirables graves (gravité G3 et au-delà) représentent 97,2% (n=351) 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 ou personnes qui en sont issues. Cette proportion importante d'effets indésirables graves est directement liée au nombre important d'HSO avec hospitalisation déclarées.

Depuis plusieurs années, on observe une augmentation progressive dans la proportion d'effets indésirables graves par rapport aux non graves. Le type de conséquences pour les 361 effets indésirables observés chez le patient est présenté au tableau AMPV8

Tableau AMPV8. Conséquences des effets indésirables chez les patients concernés (2017)

	N	Incapacité Invalidité	Décès
Hospitalisation et mise en jeu du pronostic vital	18	2	0
Hospitalisation sans mise en jeu du pronostic vital	311	11	0
Aucune hospitalisation	9	0	0
Hospitalisation inconnue	23	0	0
Total (événements chez le patient)	361	13	0

Parmi les 361 déclarations d'effets indésirables, la plupart (329/361 soit 91%) ont entraîné une hospitalisation. Pour 6 % des déclarations d'effet indésirable, l'information concernant l'hospitalisation n'a pas été renseignée. Parmi les cas d'hospitalisation, environ 5% (18/329) ont été déclarés comme pouvant mettre en jeu le pronostic vital avec pour conséquences dans 2 cas une incapacité/invalidité.

Les durées d'hospitalisation en fonction du type d'effet indésirable sont présentées dans le tableau AMPV9 ci-après.

Tableau AMPV9. Durée d'hospitalisation (jours) selon le type d'effet indésirable en 2017

Type d'effet indésirable	N*	Moyenne	Écart-type	Médiane
Syndrome d'hyperstimulation des ovaires	212	5,6	4	5
Hémopéritoine	51	3,2	2,3	2
Torsion annexielle	11	2	0,8	2
Thrombose veineuse	8	8,7	5	9
Hématurie	4	1,8	0,5	2
Salpingite	4	5,8	2,2	5
Abcès de l'ovaire	3	8	5,6	9
Endométrite	3	7,7	4,5	8
Hématome de l'ovaire	3	3,3	1,2	4
Infection génitale	3	3	2,8	3
Péritonite pelvienne	3	5,3	0,6	5
Grossesse extra-utérine rompue	2	3	0	3
Infection bactérienne à streptocoques, groupe A	2	10,5	6,4	10,5
Pyélonéphrite aiguë	2	5,5	0,7	5,5
Rupture de kyste de l'ovaire	2	3	1,4	3
Accident vasculaire cérébral ischémique	1	18	0	18
Douleur génitale	1	3	0	3
Embolie pulmonaire	1	7	0	7
Épanchement pleural isolé	1	3	0	3
Fausse couche	1	2	0	2
Gastroentérite	1	1	0	1
Hydramnios	1	2	0	2
Infection virale	1	2	0	2
Inflammation du système nerveux central	1	NR**	0	0
Insuffisance rénale aiguë	1	3	0	3
Laryngospasme	1	NR**	0	0
Oedème aigu du poumon	1	6	0	6
Réaction indésirable à un médicament	1	1	0	1
Saignement vaginal	1	1	0	1
Tumeur bénigne de l'ovaire	1	12	0	12
Urétérite (PT)	1	3	0	3
Total	329	5,1	3,9	4

* Nombre d'effets indésirables avec hospitalisation

** NR : non renseigné

Parmi les 329 déclarations d'effets indésirables ayant entraîné une hospitalisation, la durée d'hospitalisation a été renseignée pour 314 effets. Pour l'ensemble des effets indésirables, la durée moyenne d'hospitalisation a été d'environ 5,1 jours avec une médiane à 4 jours.

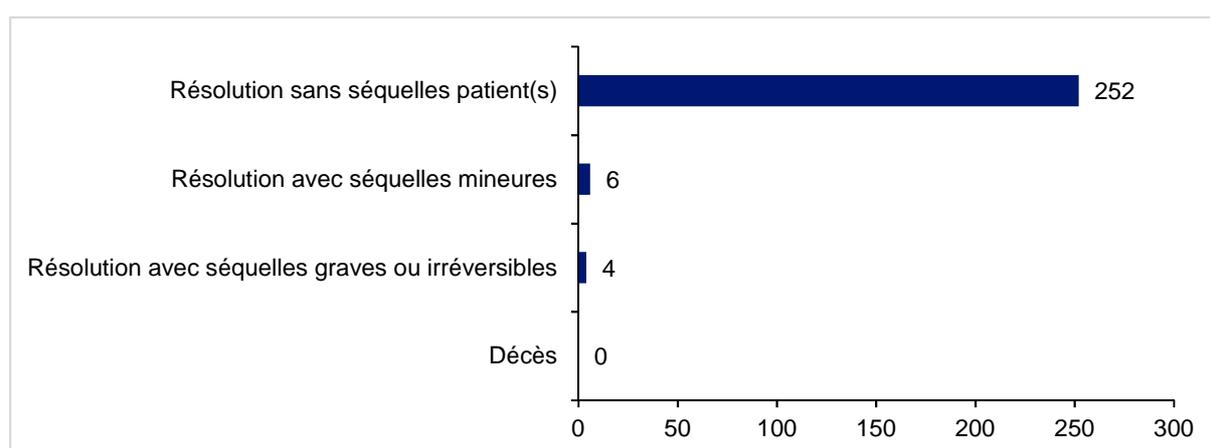
Les durées moyennes d'hospitalisation les plus longues s'observent principalement dans les cas d'accidents thromboemboliques (thromboses, AVC) et les complications infectieuses (endométriomes surinfectés, infection bactérienne à streptocoques du groupe A). Le cas d'accident vasculaire cérébrale (cf. V.2.3.4) et de la découverte d'une tumeur bénigne (cf. V.2.3.2) ont entraîné respectivement une hospitalisation d'une durée de 18 jours et de 12 jours.

Parmi les 212 syndromes d'hyperstimulation ovarienne avec hospitalisation, 6 ont entraîné une hospitalisation d'une journée et 199 une hospitalisation de plus d'une journée. Pour 7 déclarations, la durée d'hospitalisation n'avait pas été renseignées. La durée d'hospitalisation la plus longue a été de 28 jours chez une patiente de 30 ans (SOPK) qui, malgré un protocole antagoniste et un déclenchement par décapeptyl, a développé un syndrome d'hyperstimulation modéré qui s'est majoré du fait de la positivité et de l'augmentation des β HCG. La patiente a été prise en charge en réanimation pour ascite, rééquilibrage hydroélectrolytique, cytolysse hépatique à 3 fois la normale et apparition d'une thrombocytose.

D'après les données enregistrées dans l'outil AMP Vigie, ces effets indésirables ont généré de façon cumulée un nombre total de 1608 journées d'hospitalisation.

L'évolution clinique finale des effets indésirables est présentée dans la figure AMPV10.

Figure AMPV10. Evolution clinique finale des effets indésirables en 2017



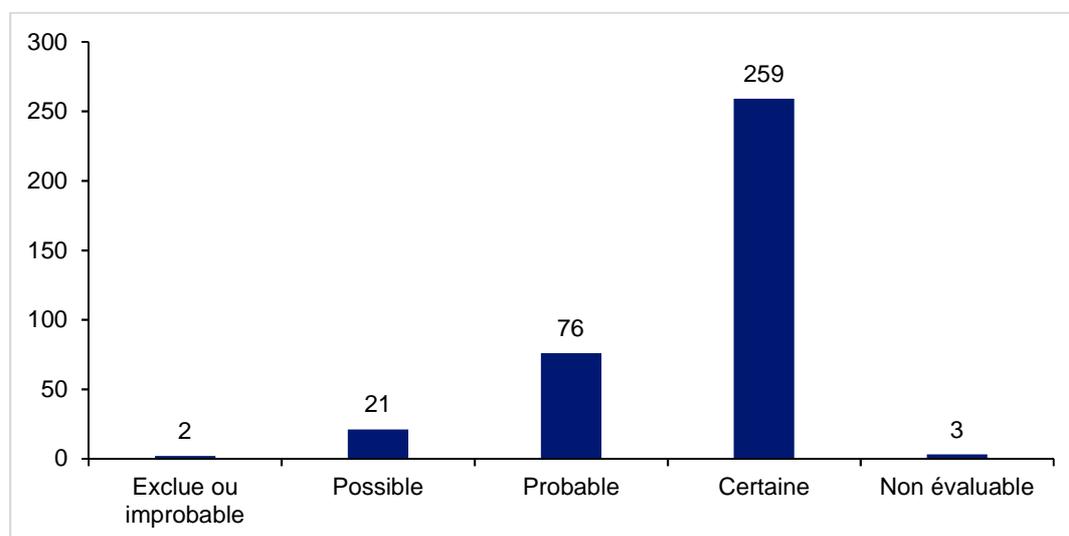
En 2017, pour 73% des déclarations, l'information concernant l'évolution clinique a été renseignée (262/381). En faisant l'hypothèse que les données non renseignées (n=99) signifient qu'il n'y a pas eu de séquelles, l'évolution a été favorable pour 97% des déclarations. Par ailleurs, 6 patientes ont eu une

résolution avec des séquelles mineures et 4 patientes ont eu une résolution avec séquelles graves ou irréversibles (ovariectomie bilatérale, hystérectomie, salpingectomie...).

V.2.5 Imputabilité

Dans la fiche de déclaration d'AMP vigilance, le déclarant doit évaluer l'imputabilité de l'effet indésirable selon une échelle proposée par l'Agence de la biomédecine. 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 doit 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 AMPV11.

Figure AMPV11. Répartition des effets indésirables selon le niveau d'imputabilité lié aux activités d'AMP en 2017 (n=361)



L'imputabilité des effets indésirables déclarés a été cotée le plus souvent comme certaine (72%) en raison d'un lien fréquent entre l'activité d'AMP et la survenue de l'effet indésirable. Il s'agit principalement des cas de syndromes d'hyperstimulation ovarienne.

Deux effets indésirables ont été considérés comme « exclue/improbable ». Il s'agissait dans un cas d'une possible intolérance au Vivelledot dans le cadre d'un TEC et dans l'autre cas d'une rupture prématurée des membranes sur hydramnios à 25SA avec décès de l'enfant à la naissance.

Les effets indésirables qui ont d'emblée, avant toute investigation, 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 déclarations d'effets indésirables met en évidence une relative confusion entre les informations relatives à la prise en charge médicale 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 dans la population des patients concernés (modification de procédures, formation du personnel, acquisition de matériel, etc.).

En 2017, hors prise en charge thérapeutique, les mesures correctives mises en œuvre par le centre suite à un effet indésirable et renseignées dans les déclarations sont présentées dans le tableau AMP10.

Tableaux AMPV10. Mesures correctives entreprises par le centre concernant les effets indésirables en 2017

Type de mesures		N
Mesures correctives	Réparation ou remplacement du matériel défectueux	1
	Mise en place ou modification de procédure	16
	Autres	2
	Total	19
	Nombre de centres	12
	Nombre de déclarations	18

A la lecture des déclarations, des mesures correctives ont été mises en place par 12 centres d'AMP sur les 72 centres ayant déclarés un effet indésirable, ce qui représente seulement 5% des déclarations d'effets indésirables (18/361). Il est à noter que ce chiffre reste stable et faible depuis plusieurs années (6% en 2016) et pourrait être le reflet de la part importante d'effets déclarés considérés comme « attendus et inévitables » et donc n'appelant pas la mise en œuvre de mesures correctives au regard de la pratique ou de l'état de santé du patient.

Toutefois, avec la mise en place du rapport d'activité d'AMP vigilance par centre, on peut noter qu'il existe surtout une réflexion plus globale sur la prévention de ces effets indésirables car une soixantaine de centres d'AMP ont renseigné dans leur rapport avoir mis en place des actions correctives suite à des effets indésirables. Ces actions sont ciblées principalement sur les 2 effets indésirables les plus fréquents que ce sont les syndromes d'hyperstimulation ovarienne et les hémopéritoïnes.

Dans environ la moitié des cas, le centre a mis en place des mesures concernant le patient ou le couple et des actions de sensibilisation et de formation du personnel (ex : analyse des HSO en réunion d'équipe). Des actions de type auto-inspection ou audit ont été mis en place pour environ 40% de ces centres. Pour plus de 30% de ces centres, ils ont mis en place des mesures concernant l'organisation et principalement des modifications de protocoles en vue de la prévention des HSO.

Globalement, pour les patientes à risques d'HSO, les centres ont renseigné avoir recours majoritairement aux protocoles antagonistes, déclencher l'ovulation par un agoniste et proposer des « freeze all » plus fréquemment.

A titre d'exemples, les protocoles suivants ont été mis en place par ces centres :

- En cas d'antécédents d'HSO ou de patients SOPK, utilisation de metformine et de myoinositol lors de la stimulation ;
- Instauration d'un traitement par Dostinex si le nombre d'ovocytes est supérieur à 15 et si l'œstradiol est élevé en fin de stimulation ;
- Déclenchement au décapeptyl à partir d'un taux d'œstradiol à 3500 pg/ml ou s'il y a plus de 19 follicules >11 mm le jour du déclenchement ;
- Freeze all des embryons si estradiol > 4000 pg/ml au déclenchement et/ou plus de 20 ovocytes ponctionnés.

Concernant les hémopéritoines, les actions correctives mises en place était de type : changement de lot d'aiguille, changement de la table opératoire, utilisation d'une pompe de prélèvement ovocytaire, période d'apprentissage prolongé de 5 mois pour les internes, seniorisation des ponctions difficiles, participation à l'étude cas/témoin de l'Agence de la biomédecine, ...

Par ailleurs, dans les déclarations, certains centres ont signalé avoir transmis leurs déclarations à une autre vigilance (cf. tableau AMPV11).

Tableau AMPV11. Transmission d'une déclaration d'effet indésirable à une autre vigilance sanitaire en 2017

Transmission à une autre vigilance		N
Signalement à une autre vigilance	Pharmacovigilance	74
	Hémovigilance	0
	Biovigilance	1
	Matériorvigilance	0
	Autres	2
	Total	77
	Nombre de centres	13
	Nombre de déclarations	77

En 2017, 21% des déclarations d'effets indésirables (77/361), ont fait l'objet d'un signalement à une autre vigilance. Parmi ces déclarations, la majorité d'entre elles ont concerné une déclaration en pharmacovigilance (en lien avec les HSO). Néanmoins, parmi l'ensemble des déclarations d'HSO

réceptionnées en AMP vigilance (n=220), un grand nombre semble ne pas être déclaré parallèlement en pharmacovigilance puisque cette information est manquante dans 146 déclarations (soit 66%). Ce circuit multi-vigilance reste complexe et contraignant pour le déclarant. Une évolution de l'outil AMP Vigie est envisagée pour à terme réaliser un réacheminement automatique des déclarations d'AMP vigilance, complétées si nécessaire de la fiche de stimulation ovarienne vers les centres régionaux de pharmacovigilance dont dépendent les déclarants.

V.2.7 Activité de don ou événement donneur

V.2.7.1 Activité de don

La parution du nouveau décret relatif à l'AMP vigilance a introduit la notion « d'effet indésirable chez les personnes qui sont issues d'un acte d'AMP » et la notion « d'information post-don » (soit *toute information concernant le donneur ou le don, découverte de façon fortuite après le prélèvement et dont les conséquences sont susceptibles d'entraîner un risque pour la santé des personnes qui ont recours à un don dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation ou qui en sont issues*).

En 2017, l'Agence a reçu une déclaration relative au diagnostic d'un syndrome de Poland chez un enfant de 5 ans né suite à une ICSI et une déclaration relative à une malformation fœtale (pieds bots et retard de croissance intra-utérin) chez un couple receveur (don de sperme).

Pour cette dernière, l'amniocentèse a montré une délétion sur le chromosome 7 chez le fœtus et une interruption médicale de grossesse a été décidée. L'analyse chromosomique sur les spermatozoïdes du donneur a permis de découvrir que la délétion concernait 12% des spermatozoïdes. Les paillettes ont été détruites ainsi que les embryons congelés issus de ce donneur. Sur les 3 grossesses en cours, issues du même donneur :

- une grossesse gémellaire a été menée à terme (les enfants sont nés sans anomalies) ;
- un couple n'a pas souhaité faire d'amniocentèse ;
- un couple pour lequel l'amniocentèse était normale en ce qui concerne la délétion retrouvée chez le donneur.

L'analyse individuelle de ce type de déclaration est peu contributive pour la mise en œuvre de mesure corrective, néanmoins, l'élargissement du champ de l'AMP vigilance aux personnes issues d'un acte d'AMP était essentiel pour pouvoir aborder les mesures de minimisation des risques dès lors qu'un signal péjoratif significatif (différence significative de survenue d'un événement indésirable lors d'une étude de cohorte ou cas/témoins) est observé dans des études populationnelles.

V.2.7.2 Événement donneur

Parmi les 361 effets indésirables, 3 déclarations concernaient des donneuses d'ovocytes. Il s'agissait de 3 hémopéritoïnes. Le détail des 3 déclarations réceptionnées en 2017 est résumé ci-après :

- Un hémopéritoine de 800 ml survenu le soir de la ponction. Il n'y a pas eu de transfusion pendant l'hospitalisation mais une perfusion de fer ;
- Un hémopéritoine d'1,2 litres dans les suites d'une ponction d'ovocyte chez une donneuse avec des antécédents d'hémorragie de la délivrance lors de son premier accouchement (vitrification de 15 ovocytes) ;
- Un hémopéritoine post ponction sur ovaire droit avec un épanchement de moyenne abondance avec caillots dans le douglas (800 ml) causé par une hyper-vascularisation pelvienne (vitrification de 8 ovocytes).

Parmi ces 3 déclarations, toutes ont été considérées comme sévères. Le taux d'effets indésirables chez les donneuses d'ovocytes observé en 2017 rapporté à l'activité 2016 est de 0,4%, ce qui reste comparable aux données de la littérature scientifique.

V.3 Incidents

V.3.1 Chiffres clés

Parmi les 457 déclarations d'événements indésirables, l'Agence a reçu 98 déclarations d'accidents ou d'erreurs dont 31% étaient considérés par les déclarants comme étant des incidents graves (n=30).

Depuis la publication du décret sur la biovigilance et l'AMP vigilance en novembre 2016, le champ de l'AMP vigilance ne couvre plus les incidents considérés comme « non graves », qui étaient sans grande valeur ajoutée en matière de santé publique. Seuls les incidents graves sont désormais à déclarer en AMP vigilance conformément aux exigences de la Directive européenne 2006/86/CE.

Ces 31 % d'incidents graves s'expliquent alors par le fait qu'en 2017, l'outil AMP Vigie permettait encore de qualifier un incident de « grave » (G3 à G5) ou de « non grave » (G1 et G2).

A partir du 2ème semestre 2018, une nouvelle version d'AMP vigie sera mise en service et il n'y aura plus la possibilité de différencier les incidents non graves et graves. Seuls les incidents graves devront être déclarés.

Pour rappel, un incident est considéré comme grave :

- s'il entraîne ou est susceptible d'entraîner un effet indésirable grave ou inattendu chez les personnes ;
- s'il occasionne une erreur d'attribution ;
- s'il occasionne une perte importante des gamètes, tissus germinaux ou embryons sur la tentative ;
- si la fréquence de survenue d'incidents ou d'effets indésirables attendus est anormalement élevée ;
- s'il s'agit d'une information concernant le donneur ou le don, découverte de façon fortuite après le prélèvement et dont les conséquences sont susceptibles d'entraîner un risque pour la santé des personnes qui ont recours à un don ou en sont issues.

Les chiffres clés relatifs aux incidents déclarés en 2017 sont représentés dans le tableau AMPV12.

Tableau AMPV12. Incidents 2017 – chiffres clés

	Incidents
Nombre d'incidents	98
Nombre d'incidents graves	30
Fréquence des incidents graves	30,6%
Activités concernées*	
. AMP	88
. Don	3
. Autoconservation	11

* Une déclaration d'incident peut concerner plusieurs activités (AMP, don, autoconservation)

V.3.2 Répartition des incidents par étape du processus

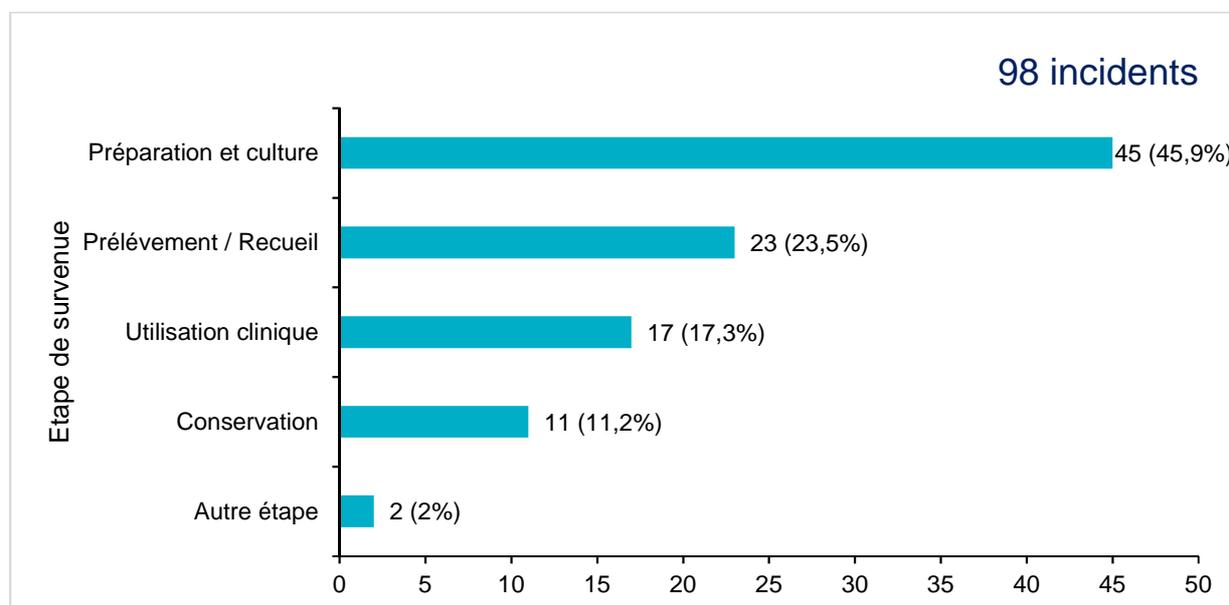
En 2017, un nouveau thesaurus des incidents a été élaboré en se basant sur les étapes de survenue de l'incident (cf. Annexe II). L'objectif de cette classification est de permettre d'identifier l'étape la plus en amont dans le processus (cause racine) ayant fait l'objet d'une défaillance et de cibler le plus précisément possible à quelle étape il est nécessaire de mettre en place des actions correctives.

Ce thesaurus est constitué de 7 étapes :

- 1/ Etape du prélèvement : étape allant de la prise en charge du couple/patient/donneur jusqu'au transport des gamètes et tissus germinaux vers le laboratoire
- 2/ Etape de préparation et de culture des gamètes, embryons et tissus germinaux
- 3/ Etape de conservation : étape allant de la conservation au transport des gamètes, embryons ou tissus germinaux congelés
- 4/ Etape de l'utilisation clinique des gamètes, embryons, tissus germinaux (frais ou décongelés)
- 5/ Etape post-AMP
- 6/ Autre étape
- 7/ Non connue / Ne sait pas : l'étape de survenue de l'incident n'a pas pu être identifiée.

La répartition des incidents par étapes du processus est représentée à la figure AMPV12 ci-après.

Figure AMPV12. Répartition des incidents par étape de survenue (2017)



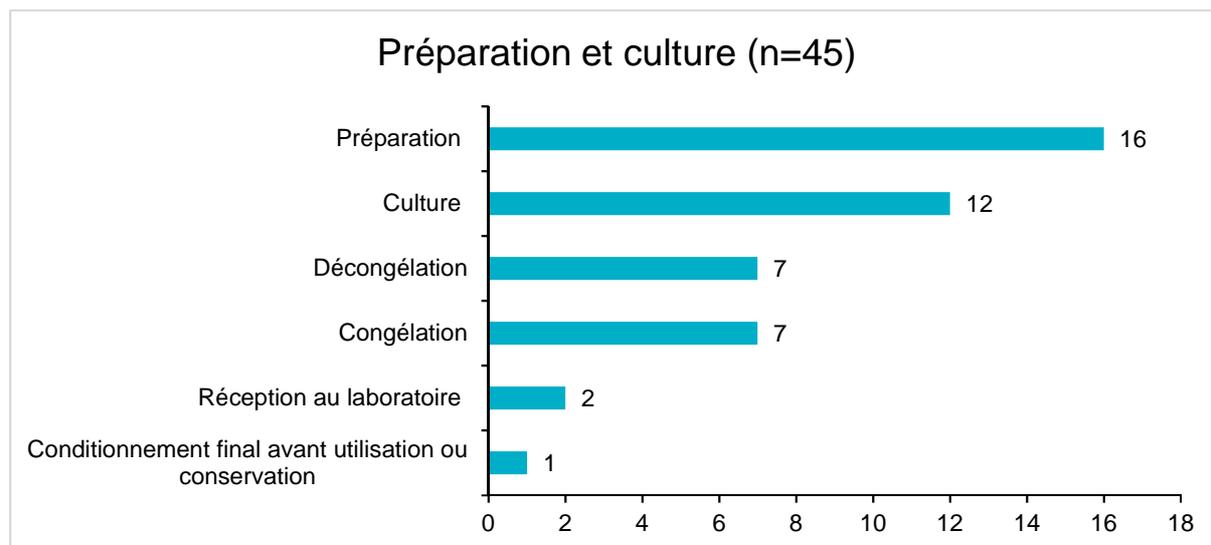
Les 2 étapes du processus apparaissant comme les plus à risque d'incidents sont la préparation et la culture des gamètes/embryons (46% des incidents) et le recueil / prélèvement des gamètes (23% des incidents).

Une analyse plus détaillée est présentée par la suite dans les figures AMPV13 à AMPV16.

V.3.3 Répartition des incidents par sous-étape du processus

Chaque étape du processus a été divisée en sous-étapes afin d'être le plus précis possible dans l'analyse et l'identification de l'origine de l'incident.

Figure AMPV13. Répartition des incidents pour l'étape de préparation et de culture



En 2017, les incidents au cours de la préparation et de la culture des gamètes, embryons, tissus germinaux représentent quasiment la moitié des déclarations d'incidents (45,9%).

A l'étape de réception des gamètes au laboratoire, seulement deux incidents ont été déclarés et concernaient dans un cas une maladresse (faux mouvement) entraînant le renversement des tubes de ponction ovocytaire sur la paillasse et dans l'autre cas un défaut de réglage de température du bain-marie contenant les tubes de ponctions au laboratoire.

A l'étape de préparation des gamètes, embryons, tissus germinaux, les incidents qui surviennent sont essentiellement des erreurs de manipulation ou d'inattention telles que la chute ou la destruction accidentelle de boîtes de culture, l'oubli de boîtes dans un incubateur, l'utilisation de sérum physiologique à la place d'eau stérile lors de la mise en œuvre du test de gonflement hypo-osmotique, une erreur de préparation des milieux de décoronisation ovocytaire, une erreur de volume pipeté de milieu de culture,...

Parmi ces déclarations, un cas concernait la contamination du milieu Fercult™ servant à la préparation de sperme et des ovocytes par de très rares spermatozoïdes (concentration de 18-20 spz/mL) d'un patient lors de sa préparation de sperme. Une micro-contamination est survenue car le flacon de milieu de culture Fercult™ est resté ouvert au cours des manipulations.

Deux couples étaient impactés car ce milieu a été utilisé pour la préparation de sperme d'un patient (1) en vue d'une insémination et pour la décoronisation d'ovocytes d'une patiente (2). Pour le couple 1 (IAC) le test de grossesse à J11 est revenu négatif et pour le couple 2, la tentative a été stoppée. La procédure de préparation de sperme en vue d'une AMP a été modifiée avec aliquotage individuel des milieux de culture afin d'éviter une cross-contamination et une analyse des causes possibles d'erreur de manipulation a été mise en place.

A l'étape de culture des gamètes, embryons, tissus germinaux, les incidents déclarés concernent pour la moitié des incidents en lien avec le matériel (ex : incubateur en alarme due à un défaut d'alimentation électrique ou à un défaut d'approvisionnement en CO₂, porte de l'étuve mal refermée) et pour l'autre moitié des incidents relatifs à une contamination des cultures embryonnaires. L'origine de ces contaminations est répartie de la façon suivante : 1/3 spermatique (*E.Coli*), 1/3 manuportée (*Staphylocoque hominis*) et 1/3 liée à l'environnement (*Bukholderia cepacia*, *Brevundimonas diminuta*).

L'étape de congélation concerne 15 % des incidents de préparation. Il s'agit essentiellement de pertes avérées ou potentielles d'embryons en lien avec du matériel (ex : stripper défectueux, difficulté de montage de l'embryon dans la paillette, arrêt du congélateur suite à une coupure d'alimentation électrique), de l'utilisation d'un kit de dévitrification au lieu du kit de vitrification ou de l'oubli de congélation d'un embryon.

Parmi ces cas, un cas d'erreur de vitrification entre 2 embryons à des stades différents d'un même couple nous a été déclaré. Au moment de la dévitrification, il a été constaté que l'embryon vitrifié était à un stade différent de celui prévu initialement (morula au lieu de blastocyste). Il y avait eu une mauvaise indication du numéro de l'embryon sur la feuille de paillasse ayant entraîné la vitrification de l'embryon n°3 au lieu du n°2. Une mise en culture prolongée pour suivre l'évolution de la morula a été faite et le transfert a été différé. Suite à cet incident, le centre a mis en place une double vérification :

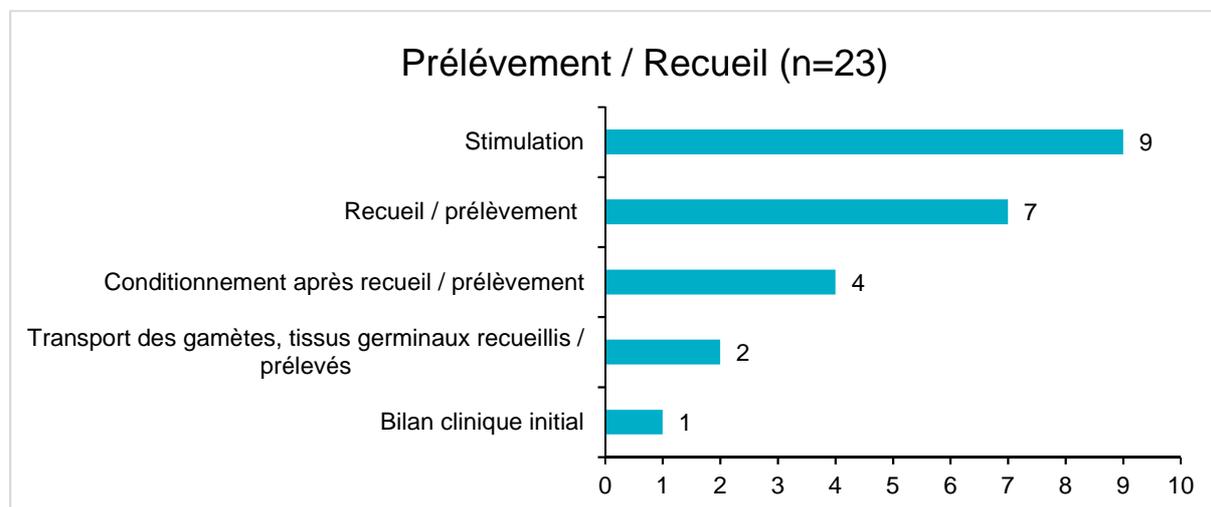
- lecture des embryons à deux (un technicien/un biologiste) avec décision des embryons à transférer et à vitrifier ou à laisser en culture prolongée jusqu'à J6 selon la notification laissée par le biologiste sur la feuille de paillasse et contrôle des numéros d'embryon par le technicien ayant fait la lecture avec le biologiste ;
- à la fin de la vitrification, vérification des boîtes de culture (culture unitaire en gouttes) pour s'assurer que la goutte correspondant au numéro de l'embryon est vide.

L'étape de décongélation concernent la même proportion de déclarations qu'au moment de la congélation (n=7). Il s'agissait de décongélation d'embryons n'ayant pas abouti au transfert d'embryon congelé du fait par exemple de l'oubli par la patiente de la prise des ovules de progestérone, du résultat de progestéronémie transmis trop tardivement, d'une erreur sur la date de décongélation, de la perte d'embryon au moment du passage dans le bain de rinçage.

Un cas de décongélation d'un embryon d'une patiente homonyme sera détaillé dans le chapitre V.3.5 concernant les erreurs d'identifications.

Au conditionnement final, un seul incident nous a été signalé. Il s'agissait d'un oubli d'autoconservation pour une donneuse nullipare. L'ensemble des 18 ovocytes obtenus a été attribué à deux receveuses alors que la donneuse souhaitait une autoconservation.

Figure AMPV14. Répartition des incidents pour l'étape de prélèvement et recueil



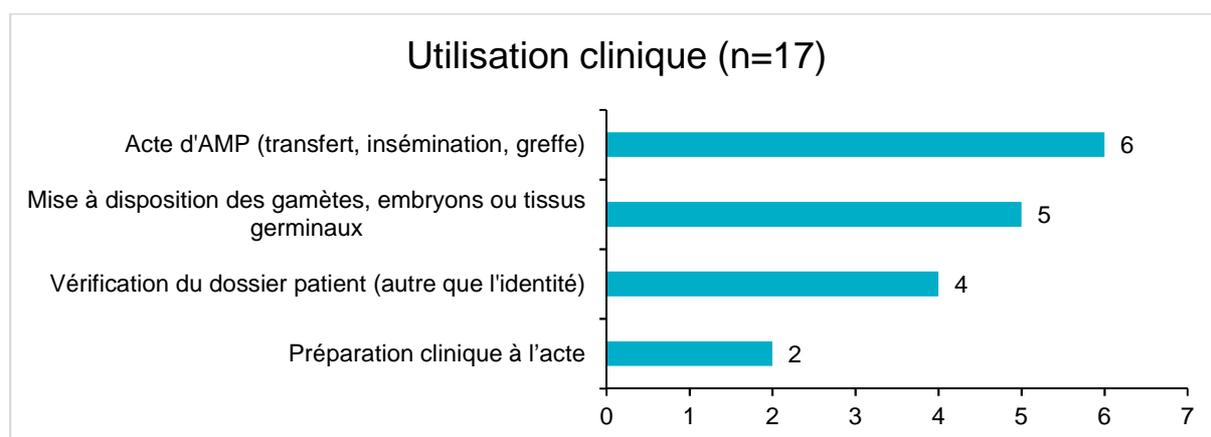
En 2017, les incidents au cours du prélèvement / recueil représentent environ un quart des déclarations d'incidents (23,5%). A l'étape du prélèvement, les étapes qui semblent le plus à risque d'incident sont la stimulation et le recueil qui représentent respectivement 39% et 30% des incidents relatifs au prélèvement.

Les incidents lors de la stimulation correspondaient principalement à des erreurs de déclenchement (erreur de produit, erreur de jour de déclenchement, administration de la mauvaise dose, inefficacité du déclenchement) entraînant souvent des ponctions blanches et à quelques erreurs dans le protocole de stimulation (administration simultanée de décapeptyl et de FSH, erreur d'administration dans un contexte de changement de protocole).

A l'étape de recueil / prélèvement, 7 incidents ont été déclarés. Il s'agissait d'incidents de type organisationnel (ex : retard de la ponction suite à l'occupation du bloc opératoire), de maladresse (seringue de ponction trop remplie avec perte de liquide pendant le transport, chute de la boîte d'ovocytes), de contaminations (sperme ou liquide de ponction contaminé le jour du recueil) ou de défaut de matériel (seul échographe de ponction hors service, défaillance de la pompe d'aspiration utilisée au moment de la ponction).

D'autres incidents concernaient l'étape du bilan clinique initial, du conditionnement et du transport tels que le refus d'anesthésie le jour de la ponction pour défaut de consultation pré-anesthésique, une absence ou un défaut d'étiquetage des tubes de liquide folliculaire (cf. chapitre V.3.5), le dysfonctionnement de la mallette de transport (température très élevée, mallette éteinte).

Figure AMPV15. Répartition des incidents pour l'étape d'utilisation clinique

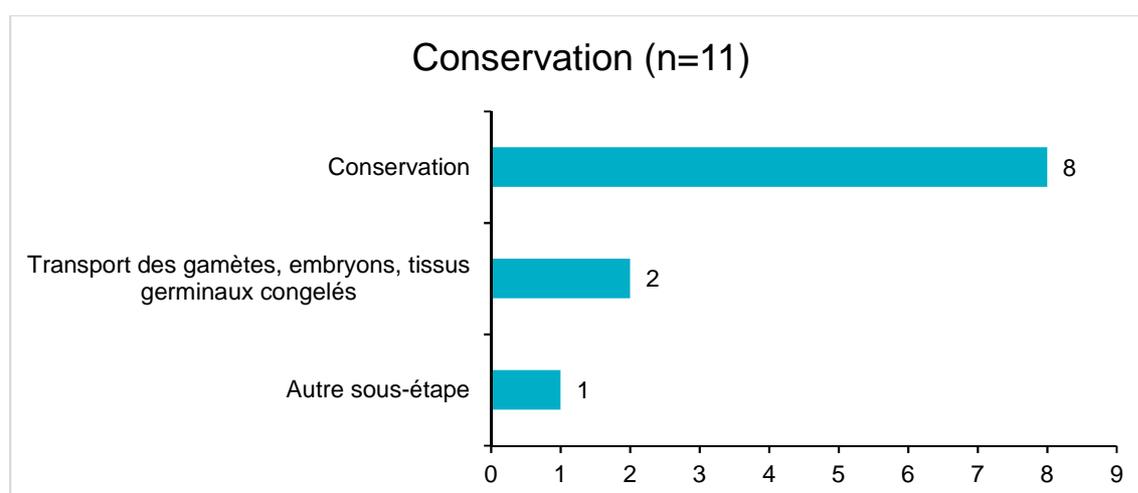


En 2017, les incidents au cours de l'utilisation clinique (transfert, insémination, greffe) représentent 17,3% des déclarations d'incidents.

La mise à disposition des gamètes, embryons et tissus germinaux (ex : chute de la boîte de transfert contenant les embryons ou chute du cathéter) et l'acte d'AMP en lui-même (ex : désolidarisation de la seringue du cathéter, changement de cathéter et perte de l'embryon, erreur d'attribution d'embryon) sont les étapes qui semblent les plus à risque de ce processus.

Quelques déclarations étaient relatives à la vérification du dossier patient (ex : absence de vérification des sérologies préalables au transfert, non-respect des procédures de vérification des voyages en zone d'épidémie au virus Zika) et à la préparation clinique à l'acte (erreur de programmation d'un TEC, totalité du stylo d'ovitrelle administré au lieu de 6 clic pré-transfert).

Figure AMPV16. Répartition des incidents pour l'étape de conservation



En 2017, 11% des incidents concernaient des problématiques relatives à la conservation.

Il s'agissait pour la moitié de défaut matériel de type mise en maintenance non intentionnelle des cryobanques (bug informatique supposé), d'un défaut d'alimentation de la cuve par le fournisseur d'azote liquide (différentiel observé du niveau d'azote entre le fournisseur (27%) et la mesure locale (<10%)), le déclenchement d'une alarme de niveau dans un réservoir cryogénique à remplissage automatique possiblement en lien avec la présence de copeaux de limaille dans le corps de l'électrovanne.

Un cas relatif au décollement d'étiquettes sur des paillettes dans une cuve d'azote nous a été signalé. Il a été impossible de les recoller mais identification certaine des paillettes (couplage avec un système de rangement unique pour ce couple dans le visotube). Le centre a modifié ses pratiques et a décidé de raccourcir la longueur de l'étiquette (3 premières lettres du nom de Mme suivi des 3 initiales du nom de Mr, identification de l'embryon ou du blastocyste suivi du n° de goutte) et de coller l'étiquette sur le jonc interne. L'hypothèse posée serait que ce phénomène pourrait intervenir en fin de rouleau. Une expertise est en cours chez le fabricant.

Pour l'autre moitié, il s'agissait de maladresses, d'erreurs humaines telles que la chute de paillettes sur le sol au décours de la manipulation d'une cuve, la découverte de 3 paillettes cassées au fond d'une cuve (probablement en lien avec le couvercle du gobelet cryogénique peu stable).

Une perte potentielle importante de gamètes et d'embryons suite à un incident de conservation nous a été déclarée. Il s'agissait de la mise en évidence d'une cuve d'azote liquide laissée ouverte avec un canister accroché au niveau du col de la cuve. Le canister contenait 75 embryons issus d'AMP et 35 ovocytes vitrifiés dans le cadre de la préservation de la fertilité. Le niveau d'azote résiduel au fond de la cuve, mesuré et contrôlé, était de 34 cm (niveau normal). Les ovocytes et embryons sont restés dans cette configuration 18 heures avant d'être replongés dans l'azote liquide.

Des tests réalisés sur une cuve similaire, reproduisant au mieux les conditions d'exposition des prélèvements, ont montré qu'une température proche de -90°C était atteinte en 6 heures et que ce seuil était maintenu stable jusqu'à la fin de la durée de l'évènement. Une cascade d'erreurs humaines a été à l'origine de cet incident (contexte de surcroît de travail) : oubli de rangement du canister et de repositionnement du bouchon de la cuve, check-out de fermeture de la salle réalisé trop tôt.... Il n'y a pas eu de défaillance de matériel mais une non application d'une procédure.

Sur les 21 couples concernés, 8 grossesses sont en cours et pour 4 patientes la grossesse débutée n'a pas évolué (fausse couche ou grossesse intra-utérine non évolutives), sur les 4 préservations de la fertilité, deux patientes ont eu de nouveaux cycles de stimulations avec congélations d'ovocytes. Ces résultats sont plutôt en faveur d'une absence d'impact délétère sur les embryons de cette remontée en température.

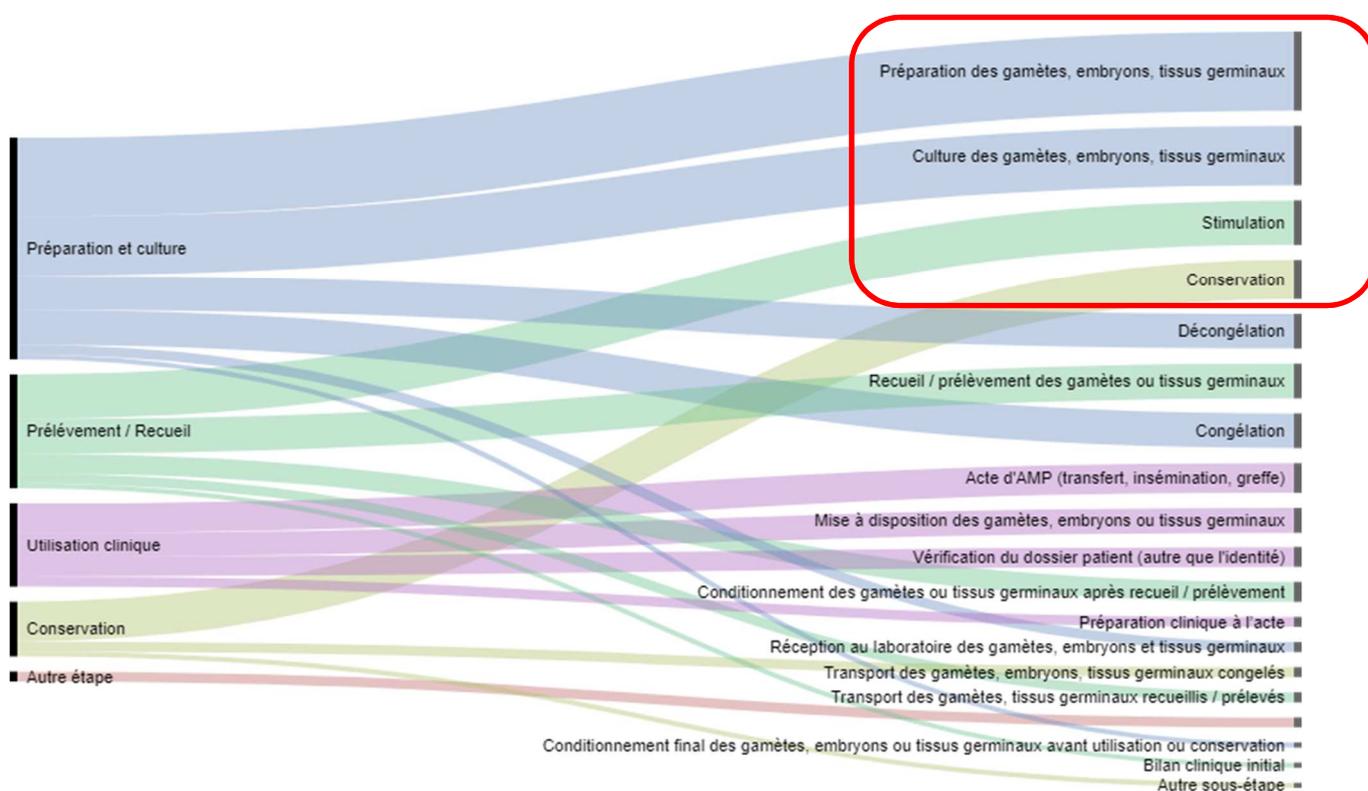
Les mesures suivantes ont été mises en place : modification de la check- list de fermeture de la salle de cryoconservation (double signature d'un technicien de CECOS et de FIV et ajout d'une étape pour le contrôle de la fermeture de chaque cuve); emplacement dédié dans chaque cuve d'un canister pour la préservation de fertilité ; reformation et réhabilitation des techniciens impliqués ; réalisation d'un audit interne et d'un plan d'amélioration.

En 2017, L'Agence a enrichi et poursuivi son travail initié en 2016 sur la sécurisation des salles de cryoconservation. Elle a mené des actions de prévention et de sensibilisation des professionnels de santé (diffusion d'un bulletin d'information aux correspondants locaux d'AMP vigilance) et a créé un groupe de travail sur la thématique de la sécurisation des salles de cryoconservation qui a rédigé un guide d'aide à la gestion d'une salle de cryoconservation ainsi qu'un programme pour la conception de la salle, destinés aux professionnels concernés par cette activité (cf. VI. Bilan des actions).

Les incidents survenus aux étapes de transport concernaient un défaut de rangement des paillettes dans un container et un réchauffement du container.

La figure AMPV17 permet de visualiser à gauche les étapes du processus d'AMP et à droite les sous-étapes. L'épaisseur de la bande est proportionnelle au nombre d'incidents survenus à chaque étape.

Figure AMPV17. Répartition des incidents selon l'étape et la sous-étape de survenue (2017)



Les 4 sous-étapes pour lesquelles il y a eu un nombre plus important d'incidents sont dans l'ordre :

- La préparation des gamètes, embryons, tissus germinaux
- La culture des gamètes, embryons, tissus germinaux
- La stimulation
- La conservation

Cette représentation sous forme de processus permet de voir que les incidents surviennent à toutes les étapes de ce processus qu'elles soient biologiques ou cliniques.

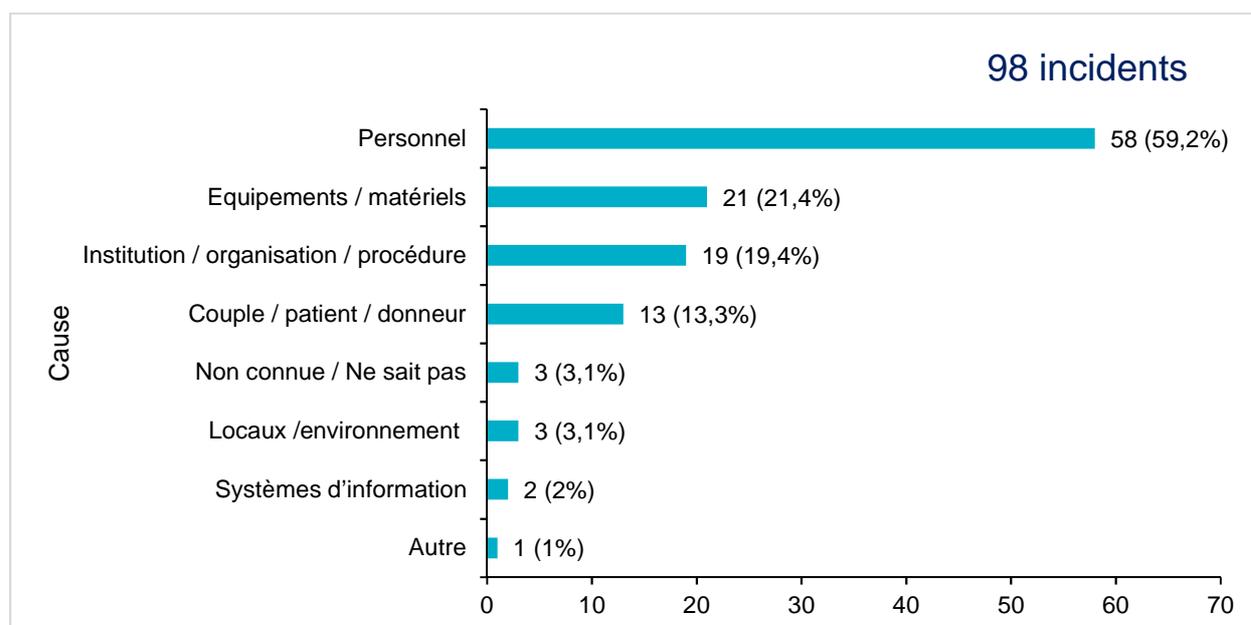
V.3.4 Répartition des incidents par cause

Un thesaurus des causes a été mis en place en 2017 et sera accessible aux professionnels dans la prochaine version d'AMP Vigie. Nous avons identifié 6 causes possibles à l'origine des incidents :

- Liées au personnel
- Liées à l'Institution / à l'organisation / aux procédures
- Liées aux équipements / au matériel (hors systèmes d'information)
- Liées aux locaux / à l'environnement
- Liées au couple / au patient / au donneur
- Liées aux systèmes d'information

La répartition des incidents déclarés en 2017 selon la cause de survenue est représentée à la figure AMPV18.

Figure AMPV18. Répartition des incidents selon la cause de survenue (2017)



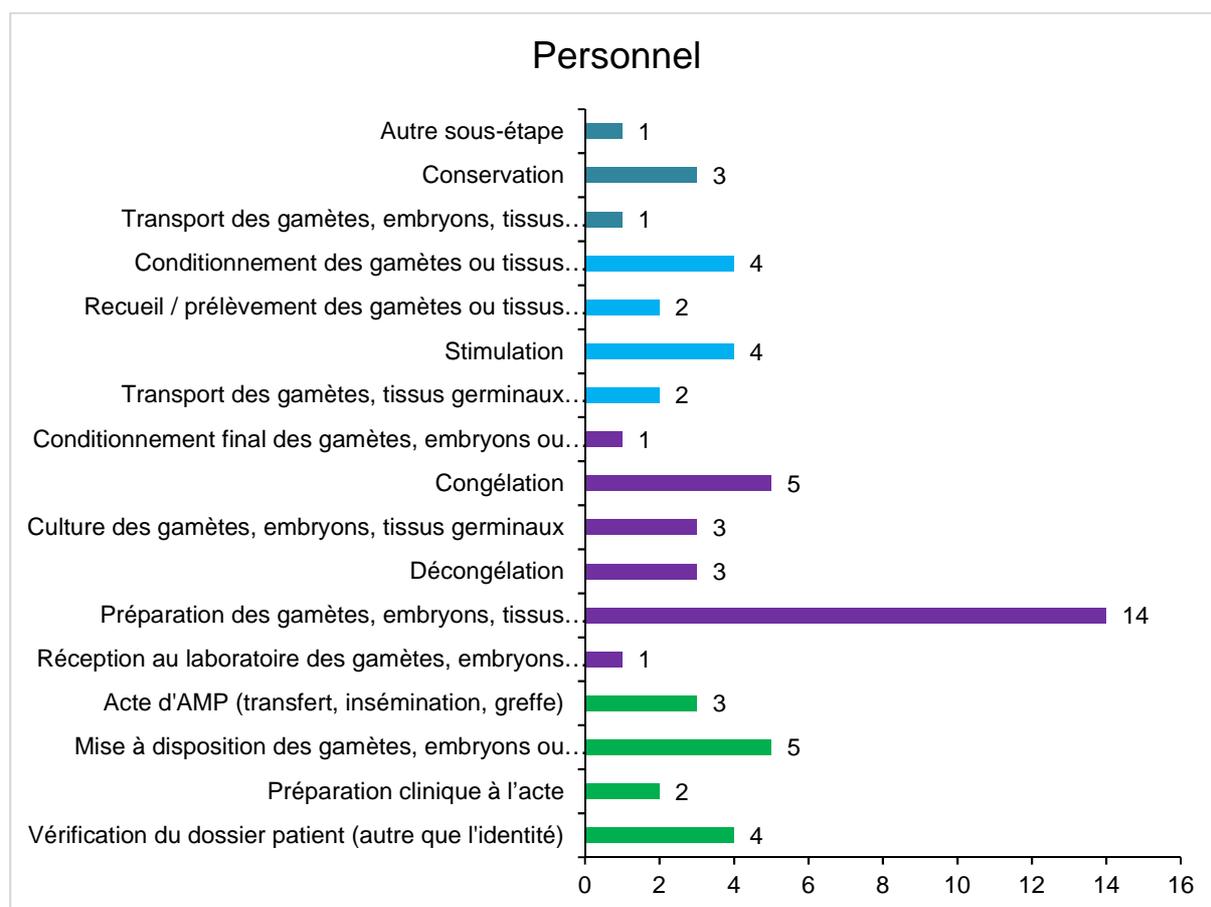
En 2017, dans presque 60% des cas, l'incident est en rapport avec un accident ou une erreur lié au personnel.

Les 3 causes les plus fréquentes à l'origine des incidents sont :

- Le personnel (maladresse, difficulté ou erreur liée à la gestuelle technique) (59%)
- Les équipements et le matériel défectueux (21%)
- L'institution / organisation / procédure (19%)

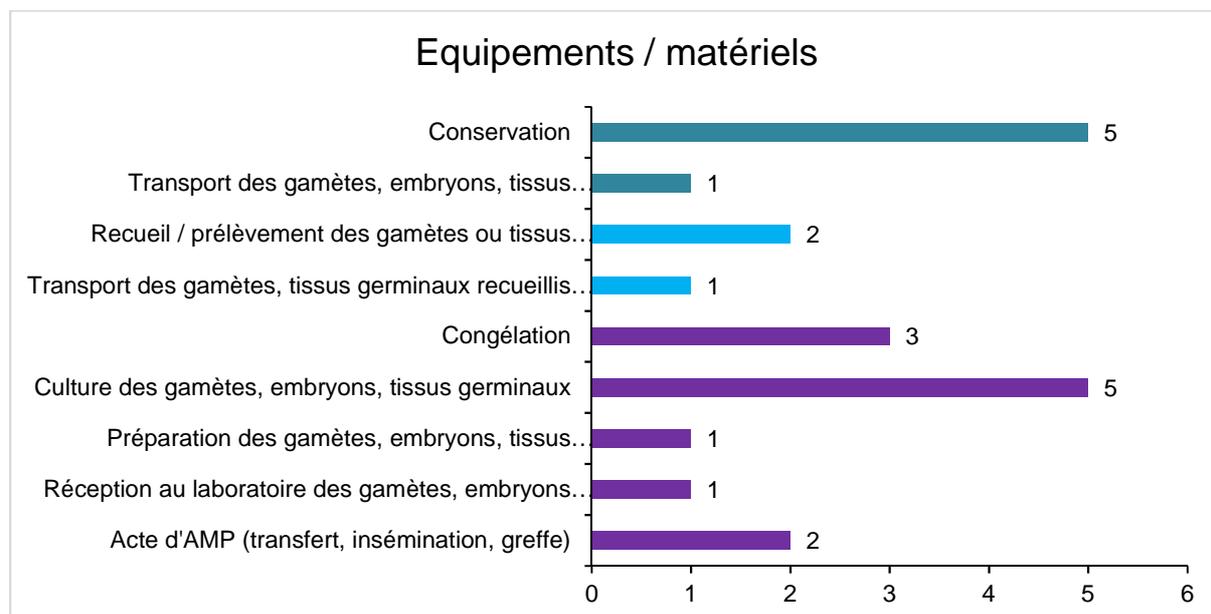
La répartition des 3 causes les plus fréquentes selon les étapes du processus est représentée aux figure AMPV19 à AMPV22.

Figure AMPV19. Répartition des incidents relatifs au personnel selon les étapes du processus



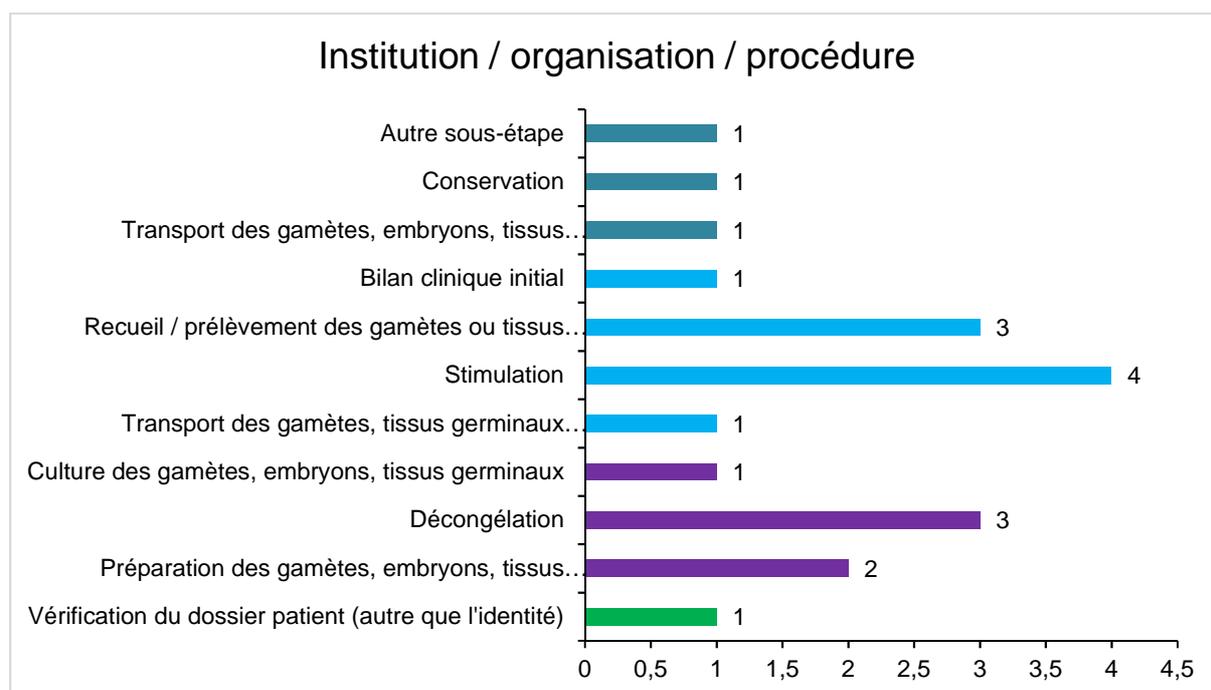
En 2017, les erreurs ou accidents liés au personnel concernent principalement la préparation des gamètes, la congélation et la mise à disposition des embryons ou gamètes au moment du transfert ou de l'insémination. Il s'agit d'étapes pour lesquelles il y a de nombreuses manipulations par l'humain. Ces accidents peuvent s'expliquer par une technicité accrue des méthodes de préparation des gamètes ou 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 multifactoriels.

Figure AMPV20. Répartition des incidents relatifs à des équipements / matériels defectueux selon les étapes du processus



Les causes « Matériel » se retrouvent essentiellement lors de la culture et de la conservation des gamètes, embryons et tissus germinaux. Il s'agit en effet d'étapes nécessitant l'utilisation quotidienne d'équipements parfois vétustes ou insuffisamment sécurisés tels que les incubateurs et les récipients cryogéniques.

Figure AMPV21. Répartition des incidents relatifs à l'organisation selon les étapes du processus



Les incidents ayant pour cause un dysfonctionnement dans l'organisation ou un défaut de procédure surviennent essentiellement sur des activités cliniques (stimulation et recueil) et lors de la décongélation.

V.3.5 Erreurs d'identification / erreurs d'attribution

En 2017, 9 erreurs d'identification ont été déclarées.

Ces déclarations concernaient 4 erreurs d'étiquetage des tubes de liquides folliculaires ou de recueil de sperme, 1 erreur de préparation de sperme entre deux donneurs, 1 décongélation inappropriée d'un embryon et 3 erreurs d'attribution d'embryon lors d'un transfert. Ces erreurs sont détaillées ci-dessous :

- Préparation d'un sperme de donneur pour un couple A à partir de 2 paillettes d'un autre donneur qui se trouvaient dans un fût de transport. Il n'y a pas eu d'impact car les paillettes de cet autre donneur pouvaient également être attribuées au couple A. Une double vérification lors de la réception et la préparation des paillettes de sperme et une attestation avec signature du manipulateur que l'identité du couple receveur a bien été vérifiée ont été mises en place.
- Décongélation des embryons d'une patiente homonyme pour le nom et dont les prénoms étaient très proches mais l'erreur d'attribution a été évitée lors de la vérification pré transfert car les dates de naissance ne correspondaient pas. Les embryons ont été recongelés et les embryons de la patiente décongelés et transférés. La procédure d'organisation des TEC a été modifiée : décision de noter le nom et le numéro de dossier lors de l'inscription du TEC, saisie obligatoire de la décongélation et du transfert dans le dossier informatique avant la réalisation du transfert lui-même et décision de coller systématiquement une étiquette patiente sur l'emballage du cathéter de transfert.
- Réception au laboratoire de 2 seringues de liquides folliculaires non étiquetées (sur un total de 11) du fait d'une inattention. Le centre a modifié sa procédure avec la mise en place d'une fiche de traçabilité.
- Erreur d'attribution d'un embryon lors d'un transfert d'embryon congelé (couple A a reçu l'embryon du couple B). Pour le couple A, la patiente a débuté un traitement pour empêcher la nidation de l'embryon. Pour le couple B pour lequel il n'y avait qu'un seul embryon à décongeler, le transfert a été annulé. Cette erreur semble avoir été favorisée par un contexte de stress lors du montage du cathéter. Le centre a réalisé une analyse des causes selon la méthode des 5 M et de nouvelles dispositions pour renforcer les mesures de contrôle concernant l'identité-vigilance ont été mises en place : déclaration à haute voix de l'identité des personnes, double contrôle visuel lors de la préparation du cathéter de transfert avec traçabilité, étude pour l'achat d'un système électronique concernant le contrôle d'identité.
- Erreur d'attribution embryonnaire entre les 2 transferts du jour : embryon de Mme B transféré à Mme S. Une contraception d'urgence et un soutien psychologique ont été proposés. Le centre a mis en place une cellule de crise avec recherche des causes. Il n'y a pas eu d'éléments particuliers identifiés excepté un contexte personnel.

- Un réceptacle de sperme d'un patient réalisant une autoconservation en urgence est arrivé non étiqueté au laboratoire, accompagné de sa feuille de traçabilité bien identifiée. Au final, un seul prélèvement de sperme avait été réalisé ce jour, il n'y avait donc pas de doute sur l'identité du prélèvement.
- Mauvais étiquetage d'un des tubes de liquide folliculaire, étiqueté avec une étiquette de la patiente précédente. Le tube a été détruit et le centre a modifié ses procédures : le nombre de tubes et leur étiquetage doivent être vérifiés par le clinicien avant l'envoi de la mallette au laboratoire.
- Erreur d'attribution d'embryon entre 2 patientes : 2 embryons de Mme A ont été transférés à Mme B. Tous les embryons de Mme B ont été congelés et les 2 embryons de Mme A transférés par erreur à Mme B étaient 2 embryons de qualité diminuée et non congelables. Il n'y avait pas de contexte particulier de surmenage ou de difficulté psychologique. Une double vérification a été mise en place et une demande d'acquisition d'un procédé informatique d'identification est en cours.
- Réception au laboratoire de 3 tubes de ponction dont seulement deux étaient étiquetés. Le tube non étiqueté contenait 10 ovocytes qui ont été traités séparément en culture longue. Le clinicien et la personne responsable du centre ont pris la décision de lever cette non-conformité en assumant l'identification et 2 blastocystes provenant des 10 ovocytes contenus dans ce tube ont été vitrifiés. Un embryon issu des ovocytes correctement identifiés a été transféré à J3 et une grossesse est en cours. Les procédures relatives aux étiquetages des tubes ont été rappelées et un contrôle par le clinicien avant envoi de la mallette de transport au laboratoire a été instauré.

Ces erreurs d'identification ou d'attribution, dont trois ont abouti au transfert d'un embryon autre que celui du couple concerné, font parties des événements à criticité élevée justifiant, au-delà des mesures correctives prises localement, le renforcement des mesures barrières. Les règles de bonnes pratiques ont fait l'objet d'une révision en 2017 par l'Agence de la biomédecine et comprennent désormais de nouvelles dispositions concernant l'identitovigilance, notamment, la déclinaison de l'identité par le patient, la vérification de l'identité à chaque étape critique de la prise en charge et sa traçabilité, l'identification au minimum des flacons, tubes et boîtes de culture par les noms de naissance et les prénoms ou par un code d'identification de la ou des personnes concernées, un double contrôle visuel effectué par une seconde personne ou via un système électronique pour ces étapes identifiées comme critiques.

Par ailleurs, dans le cadre des missions de promotion de la qualité et de la sécurité des soins, l'Agence de la biomédecine prévoit de proposer une méthodologie destinée à aider les professionnels pour la réalisation de l'analyse des risques de leur centre concernant les risques d'identification (Cf. VII. Perspectives).

V.3.6 Conséquences

Parmi les 98 incidents déclarés en 2017, 83 déclarations concernaient des gamètes, embryons et tissus germinaux et un peu plus de la moitié de ces déclarations ont eu pour conséquence une perte avérée des gamètes ou embryons (46/83 soit 55%). La répartition selon le type de produit du corps humain et leur impact sur les couples ou les patients est présentée dans le tableau AMPV13 ci-dessous.

Tableau AMPV13. Perte de gamètes, embryons, tissus germinaux et impact sur les patients/couples en 2017

	Gamètes	Embryons	Tissus germinaux	Non renseigné
Nombre de déclarations concernant les gamètes, embryons ou tissus germinaux	33	49	1	19
Nombre de déclarations avec une perte de gamètes, embryons ou tissus germinaux avérée*	20	26	0	0
Nombre de patients/couples avec une perte de gamètes, embryons ou tissus germinaux avérée	12	23	0	0
. avec perte de procréation partielle	4	12	0	0
. avec perte de procréation totale	8	11	0	0

* La perte avérée ne prend pas en compte les pertes potentielles qui peuvent être observées notamment lors des incidents relatifs à la conservation

En 2017, 35 couples étaient concernés par une perte avérée de gamètes, embryons ou tissus germinaux dont plus de 50% étaient concernées par une perte totale de procréation sur la tentative.

V.3.7 Actions entreprises par le centre

Les mesures correctives mises en place par le centre suite à la survenue d'un incident sont présentées dans le tableau AMPV14.

Tableau AMPV14. Mesures correctives entreprises par le centre concernant les incidents en 2017

Type de mesures		N
Mesures correctives	Réparation ou remplacement du matériel défectueux	8
	Mise en place ou modification de procédure	33
	Autres	15
	Total	56
	Nombre de centres	30
	Nombre de déclarations	48
	Pourcentage par rapport au nombre total de déclarations d'incidents	49%

Trente centres parmi les 42 qui ont déclaré un incident en AMP vigilance ont mis en place des actions correctives, ce qui représentent 49% des déclarations d'incidents (48/98). Il s'agissait le plus souvent de la mise en place ou de la modification de procédures.

En 2017, une trentaine de centres également nous ont renseigné dans leur rapport annuel d'activité d'AMP vigilance avoir mis en place des actions correctives suite à des incidents.

Dans plus de la moitié des cas (57%), le centre a mis en place des actions de sensibilisation et de formation du personnel (notamment rappel et explications des procédures). Plus de 30% ont précisé avoir mis en place des mesures d'organisation concernant le processus d'AMP. Des actions de type auto-inspection ou audit ont été mises en place pour la moitié de ces centres.

A titre d'exemples, les actions correctives suivantes ont été mises en place par ces centres :

- Suite à des incidents d'identité-vigilance, le système de sécurité « Witness » pour l'identification des gamètes et embryons et la double vérification de l'identité par 2 personnes ont été mis en place ;
- Suite à une erreur de jour de décongélation, il a été décidé de la participation d'un médecin biologiste tous les jours au staff médical avec choix commun des dates et inscription en direct sur l'agenda informatique partagé par les 2 services (au lieu d'un envoi de fax au laboratoire qui comportait de multiples intervenants avec un risque de perte de l'information) ;
- Dans le cadre d'une ponction blanche dans un cycle de préservation de la fertilité, il a été mis en place la réalisation d'un double déclenchement par décapeptyl et ovitrelle et d'un dosage sanguin de LH, progestérone et œstradiol le lendemain du déclenchement ;
- Suite à la destruction par erreur d'une boîte de culture après la lecture des ovocytes fécondés, il a été mis en place une étuve de transit « étuve avant destruction » dans laquelle sont mises les boîtes avant d'être jetées. Les boîtes restent une semaine dans cette étuve avant destruction.

Par ailleurs, dans les déclarations, certains centres ont signalé avoir transmis la déclaration à une autre vigilance (cf. tableau AMP15).

Tableau AMPV15. Transmission d'une déclaration d'incident à une autre vigilance sanitaire en 2017

Transmission à une autre vigilance		N
Signalement à une autre vigilance par le centre	Pharmacovigilance	0
	Hémovigilance	0
	Biovigilance	2
	Matérovigilance	2
	Autres	8
	Total	12
	Nombre de centres	8
Nombre de déclarations	12	

En 2017, 12% des déclarations d'incident (12/98) ont fait l'objet d'un signalement à une autre vigilance. Parmi ces déclarations, la majorité d'entre elles ont concerné une déclaration à un système de déclaration interne à l'hôpital (ex : Osiris, Sapanet...) ou au service d'hygiène hospitalière. Deux déclarations ont été transmises en matériovigilance.

V.3.8 Activité de don

Parmi les 98 incidents, trois incidents concernaient le don de gamètes.

Dans un cas, il s'agissait d'une mise en maintenance non intentionnelle (bug informatique supposé) des cryobanques de gamètes, embryons et tissus germinaux. Aucun remplissage automatique des cuves n'a donc été réalisé sur la période avec un risque élevé de remontée en température des cuves et donc éventuellement de réchauffement des échantillons.

Le 2ème incident concernait une erreur de préparation des milieux de décoronisation ovocytaire dans le cadre d'un don. Un milieu de culture embryonnaire a été utilisé pour la décoronisation au lieu de la hyaluronidase. Sur les 20 ovocytes ponctionnés, 18 ont été perdus. Seuls 2 ovocytes ont pu être donnés à un couple receveur. La donneuse étant déjà mère, il n'était pas prévu d'effectuer une préservation pour elle. Une sensibilisation du personnel technique a été faite et une fiche d'instruction récapitulant la composition de toutes les boîtes pour le personnel en cours de formation a été créé.

Le 3ème cas était relatif à un oubli d'autoconservation pour une donneuse sans enfants. L'ensemble des 18 ovocytes obtenus ont été attribués à deux receveuses alors que la donneuse souhaitait une autoconservation pour elle.

V.3.9 Activité d'autoconservation

Parmi les 11 déclarations d'incidents qui concernent l'autoconservation, 6 sont relatives à une autoconservation en vue de préservation de la fertilité et 5 à une autoconservation dans le cadre de l'AMP.

Ces 11 incidents ont eu comme conséquences des pertes potentielles ou avérées de gamètes, embryons ou tissus germinaux. Par exemple, il s'agissait d'un défaut de niveau d'azote dans les récipients cryogéniques, d'un réchauffement d'un fut de transport ou de paillettes cassées au fond d'une cuve. Un incident portant sur un oubli d'étiquetage d'un réceptacle de sperme et un autre concernant une erreur de protocole de stimulation entraînant une ponction blanche ont également été déclarés.

VI. Bilan des actions 2017

VI.1 Mise en place d'un comité de vigilance (COVI)

Suite à la publication du décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif aux dispositifs de biovigilance et d'AMP vigilance introduisant de nouvelles notions telles que la surveillance des effets indésirables attendus en complément du système de notification des effets indésirables inattendus et des incidents graves, l'Agence de la biomédecine a souhaité restructurer ses groupes de travail sur l'AMP vigilance et a mis en place un comité de vigilance (COVI) pour aider l'Agence dans ses missions d'évaluation et dans ses choix stratégiques sur les différentes thématiques relatives à l'AMP.

Les missions de ce COVI sont les suivantes : établir un programme de travail, préparer et diffuser des « recommandations / mises aux points », réaliser des enquêtes et études, prioriser les référentiels de risques, évaluer certaines déclarations d'AMP vigilance.

En 2017, une réunion du COVI a été organisée en novembre. Les points suivants ont été évoqués :

- Renforcement de la communication autour du rapport annuel du CLA et sensibilisation des CLA à l'intérêt de ce rapport ;
- Mise en place d'un groupe de travail pour l'élaboration de référentiel de risques sur la stimulation ovarienne ;
- Priorisation des différentes thématiques de travail pour 2018/2019 avec, notamment, la sensibilisation au dispositif de vigilance des laboratoires d'insémination artificielle et des centres n'ayant jamais déclarés, le développement de la formation en AMP vigilance, la cartographie des risques sur la sécurisation des récipients cryogéniques et l'identito-vigilance.

VI.2 Rapport annuel du CLA

Pour la première année et suite à la publication du décret n°2016-1622, chaque correspondant local d'AMP vigilance (CLA) a dû renseigner un rapport annuel à adresser à l'Agence de la biomédecine au plus tard le 31 mars 2018 conformément au point 9 de l'article R.2142-47.

S'agissant du premier exercice, l'Agence a établi un pré-rapport renseigné sur le plan quantitatif à partir des données enregistrées dans l'outil AMP vigie qui a été adressé par voie électronique le 22 mars 2018 avec un délai de réponse fixé au 30 avril 2018. Chaque CLA était tenu d'en vérifier l'exactitude et de préciser sur un questionnaire en ligne les mesures correctives mises en place dans son établissement pour tendre à limiter tout risque de récurrence des événements indésirables ou d'en diminuer les conséquences.

Cette année, l'Agence a recueilli 190 rapports d'AMP vigilance sur les 194 pré-rapports envoyés. Deux centres clinico-biologiques et deux laboratoires d'insémination artificielle n'ont pas transmis leur rapport. L'étude de ces documents permettra in fine d'étudier l'efficacité des mesures correctives mises en place sur le moyen/long terme et de faire dans la mesure du possible (et sous forme anonymisée) un retour

d'expériences, via le réseau des correspondants et des personnes responsables de centre d'AMP pour un partage des connaissances.

VI.3 Thématique « tumeur borderline et stimulation ovarienne »

L'Agence de la biomédecine a été informée en 2016 de la découverte d'une tumeur séreuse invasive de bas grade avec carcinose péritonéale 3 mois après une tentative de fécondation in vitro. La patiente présentait un antécédent de tumeur séreuse borderline de l'ovaire de stade 1A traitée 3 ans auparavant par annexectomie. Cette patiente avait déjà bénéficié de 3 cycles de FIV ICSI sans succès dans le cadre de sa prise en charge pour une infertilité datant de 3 ans.

Outre les investigations du correspondant local d'AMP vigilance, cette déclaration associant un antécédent de tumeur borderline (TBL), une stimulation ovarienne, une ponction ovarienne et l'apparition de manifestations tumorales au décours d'une tentative de FIV a motivé la présentation du cas clinique au groupe de travail AMP vigilance de l'Agence et l'avis du Pr Philippe Morice concernant, plus généralement, la prise en charge en AMP des patientes ayant des antécédents de tumeurs borderline. Le diagnostic de TBL concerne environ 1000 à 1500 patientes chaque année en France. Lorsqu'elles sont au stade I (limitées aux ovaires), les TBL ont un risque de transformation maligne faible, de 1 à 3% des cas, mais aucun facteur prédictif de cette évolution péjorative n'a été formellement identifié à ce jour. Le traitement conservateur lorsqu'il est mis en place augmente le risque de récurrence, très majoritairement sous une forme borderline, qui survient généralement dans les 2/3 ans mais parfois à plus long terme^e (>15 ans). Un suivi trimestriel est conventionnellement mis en place avec la réalisation d'une échographie pelvienne (surtout dans la population ayant eu un traitement conservateur), éventuellement associée au dosage du CA 125 (absence de consensus), pendant les 3 premières années suivant la prise en charge chirurgicale (puis 2 fois par an jusqu'à la 5^{ème} année et tous les ans par la suite).

Certaines études (Leeuwen^f, Bjørnholt^g, Stewart^h) montrent que la prise en charge en AMP augmente le risque de TBL, que ce soit en lien avec la technique mise en œuvre ou avec d'autres cofacteurs liés à l'infertilité ou au terrain, mais il n'y a pas de lien observé entre l'AMP et une transformation maligne. La prise en charge en AMP ou en préservation de la fertilité nécessite une réflexion pluridisciplinaireⁱ avec la participation d'un oncologue gynécologue. La stratégie sera discutée en fonction du bénéfice/risque établi en prenant notamment en considération le parcours en AMP (nombre de cycles, modalités de stimulation) et le pronostic oncologique de la tumeur (type histologique de la tumeur avec

^e Surgical management of borderline ovarian tumors: the role of fertility-sparing surgery. J.Y. Park, D.Y. Kim, J.H. Kim et al. *Gynecol Oncol*, Vol. 113, pp.75-82, 2009.

^f Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. F.E. van Leeuwen, H. Klip, T.M. Mooij et al. *Human Reproduction*, Vol.26, N°12 pp. 3456–3465, 2011.

^g Risk for borderline ovarian tumors after exposure to fertility drugs: Results of a population-based cohort study. S.M. Bjørnholt, S. Krügger-Kjaer, T. Schütt Svane Nielsen et al. *Human Reproduction* Vol.30, N°1 pp.222-31, 2015.

^h In vitro fertilization is associated with an increased risk of borderline ovarian tumors. L.M. Stewart, C.D. Holman, J.C. Finn et al. *Gynecol Oncol*, Vol. 129, N°2, pp.372-6, 2013.

ⁱ Fertility and borderline ovarian tumor : a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options. E. Daraï, R. Fauvet, C. Uzan et al. *Human reproduction update*, Vol. 19, N°2, pp.151-166, 2013.

ou sans composante micropapillaire, présence ou absence d'implant invasif et de maladie résiduelle de la TBL). Cette réflexion pluridisciplinaire peut associer les centres experts de l'observatoire des tumeurs malignes rares gynécologiques (<http://www.ovaire-rare.org>). Les patientes doivent être informées des risques de récurrence après AMP et de la nécessité d'un suivi spécialisé.

Ce point a fait l'objet d'une publication dans la lettre d'information « AMP vigilance'infos » de décembre 2017 disponible sur le site internet de l'Agence (https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/2017_newsletter_amp_vigilance_decembre.pdf), ainsi que d'une présentation lors de l'atelier des CLA à la FFER en septembre 2017 afin de sensibiliser les professionnels aux éléments à prendre en compte lors de la prise en charge en AMP des patientes ayant des antécédents de tumeur borderline.

VI.4 Sécurisation des récipients cryogéniques

En 2016, la survenue de deux incidents graves, déclarés en AMP vigilance par deux centres distincts, l'un lié à la fissure du col d'une cuve d'azote ayant entraîné la remontée en température de la cuve, l'autre faisant suite à l'oubli du rangement d'un canister, ont conduit à la perte partielle ou totale du contenu de ces cuves.

Chaque année, les déclarations d'incidents relatives aux étapes de conservation de gamètes avec des conséquences de gravité diverses représentent environ 15% des déclarations d'incidents d'AMP vigilance.

Aussi, et à la demande du directeur général de la santé, diverses actions ont été menées par l'Agence dont certaines sont encore en cours telles :

- Mars 2016 : Sensibilisation des équipes d'AMP sur les risques liés au remplissage manuel des récipients cryogéniques via la diffusion d'un bulletin d'informations à l'ensemble des centres (Newsletter) ;
- Avril 2016 : 1^{ère} réunion du groupe de travail tripartite (Agence de la biomédecine, Établissement français du sang, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) avec décision de mettre en place un groupe de travail élargi sur la thématique de la sécurisation des récipients cryogéniques en associant des représentants des sociétés savantes ;
- Juin 2016 : Enquête de l'Agence de la Biomédecine concernant la cartographie du parc des récipients cryogéniques en AMP ;
- Mai à octobre 2016 : Intégration dans la révision des bonnes pratiques en AMP d'éléments de sécurisation ;
- Décembre 2016 à février 2018 : Elaboration d'un guide sur la gestion d'une salle de cryoconservation et d'un modèle type de cahier des charges concernant le matériel utilisé, par un groupe de travail pluridisciplinaire qui s'est réuni à 2 reprises.

Ce guide vient en soutien de toutes les personnes en charge de la gestion d'une salle de cryoconservation destinée à la conservation en azote liquide des gamètes, embryons ou tissus germinaux dans le cadre des activités d'assistance médicale à la procréation. Il en précise les enjeux et les objectifs en s'appuyant d'une part sur une démarche de gestion des risques et d'autre part sur l'actualisation des règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation publiées en juillet 2017 par l'arrêté du 30 juin 2017.

Une première version du guide a été présentée aux Journées de la FFER à Tours en septembre 2017 et le retour des professionnels a permis de l'améliorer en le complétant d'un cahier des charges type. Ces documents seront diffusés auprès des professionnels concernés par mèl, aux directions d'établissements, aux personnes responsables, aux correspondants locaux d'AMP vigilance, aux référents qualité, aux services qualité le cas échéant, et pour information, aux personnels des agences régionales de santé au cours du 2^{ème} semestre 2018.

Dans la continuité de ce travail dont l'objectif est de développer la promotion de la qualité et de la sécurité des soins dans le domaine de l'AMP, l'Agence va proposer une méthodologie destinée à aider les professionnels pour la réalisation de l'analyse des risques de leur centre en vue de l'élaboration d'une cartographie des risques (demandée par les règles de bonnes pratiques en AMP publiée en juin 2017). Les étapes retenues pour illustrer cette méthodologie sont l'étape de cryoconservation (dans la continuité du guide) et l'identitovigilance dans la mesure où ces étapes entraînent de nombreuses déclarations d'incidents en AMP vigilance.

VI.5 Thématique « Hémopéritoines »

Les hémopéritoines post-ponction ovocytaire représentent une part importante des effets indésirables déclarés chaque année (59/361, soit 16,3%). Au niveau national, en rapportant ce nombre de déclarations à l'activité de ponction, le taux d'hémopéritoines est de l'ordre de 0.06% en 2016.

Par ailleurs, une étude a été mise en place en 2016 et un questionnaire est envoyé à chaque déclaration d'hémopéritoine sévère afin, d'une part, d'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, d'identifier des facteurs de risques prédictifs de survenue d'hémopéritoines en comparant les cas à des témoins (cf. protocole et questionnaire – Annexe II).

En 2017, parmi les 46 questionnaires envoyés, 25 ont été renvoyés à l'Agence. Une relance est effectuée tous les 2 mois auprès des centres. La durée prévisionnelle de l'enquête est d'environ 4 ans afin de disposer d'un nombre minimum de sujets nécessaires à l'étude des facteurs de risque (effectif calculé à 150 cas et 300 témoins).

VI.6 Déficit de qualité d'un réactif d'amplification génique du VIH-1

L'Agence de la biomédecine a été informée en août 2017 d'un défaut de qualité portant sur plusieurs lots d'un réactif d'amplification génique du VIH-1 (PCR VIH-1) utilisé dans certains établissements de santé et laboratoires engendrant un risque de résultat faussement négatif. Dès qu'elle a reçu l'information, l'Agence a envoyé, le 18 août, un courrier d'alerte aux laboratoires de virologie concernés pour les informer de ce défaut de sensibilité au vu des conséquences possibles sur la qualification d'un donneur de produits issus du corps humain (organes, tissus, cellules et gamètes), leur demander d'alerter les prescripteurs pour mise en quarantaine des éléments non utilisés, de re-tester les échantillons, d'évaluer l'impact dans leur champ d'intervention et, en cas d'identification d'un cas de faux négatif, de le déclarer sans délai en biovigilance ou en AMP vigilance selon la situation.

Des courriers à l'attention des centres de dons de gamètes ont également été diffusés par l'Agence pour leur demander de se rapprocher de leurs laboratoires de virologie partenaires afin de s'assurer si ils étaient ou non concernés par cette problématique et, dans l'affirmative, de procéder à la mise en quarantaine des gamètes encore en stock dans l'attente du contrôle. Il s'agissait, ce faisant, de prendre des mesures conservatoires mais aussi d'identifier les actes réalisés avec des éléments du corps humain potentiellement testés au moyen du réactif défectueux pour évaluer les impacts éventuels et apprécier les mesures, y compris individuelles, à prendre.

Les contrôles réalisés sur les échantillothèques ont confirmé les négativités initiales mais ce sujet a illustré la relative difficulté à procéder aux re-tests et une réflexion sous la forme d'un retour d'expérience devra être mise en œuvre pour tenter d'apporter des axes d'amélioration à des situations risquant de se reproduire.

VI.7 Evolutions de l'outil AMP Vigie

La publication du décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 a entraîné la révision de l'outil de télédéclaration AMP Vigie pour tenir compte des nouvelles définitions introduites par ce décret. Le travail de refonte ergonomique de l'outil AMP Vigie et la simplification de la fiche de déclaration ont été poursuivis en 2017 et la mise en production est prévue pour le second semestre 2018.

VI.8 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 mis en place 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 de l'Agence de la biomédecine 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 à l'Agence de la biomédecine. Pour les établissements qui disposent d'un CLA, la déclaration se fera en première intention via ce correspondant et l'outil dédié.

VI.9 Formation – Information

Le dispositif d'AMP vigilance a fait l'objet d'un enseignement dans le cadre de formations universitaires au Master Professionnel 2 « Vigilance et sécurité sanitaire - Paris 5 » en février 2018.

Parallèlement, des dispositifs pédagogiques de formation/information ont été mis à disposition des professionnels en 2017 :

- La publication de bulletins d'information en AMP vigilance disponibles sur le site internet de l'Agence (<https://www.agence-biomedecine.fr/AMPVigilance>);

- La 7ème réunion des CLA le 13 septembre 2017 organisée dans le cadre du congrès de la FFER à Tours. Cette réunion avait pour objectifs de sensibiliser les professionnels de santé à l'intérêt du dispositif d'AMP vigilance et d'organiser un retour et un partage d'expériences entre professionnels. Une soixantaine de professionnels de la reproduction, biologistes et gynécologues obstétriciens ont assisté à cette réunion. Cette réunion nationale des CLA s'est déroulée en deux parties : une première partie consacrée à la sécurisation des salles de cryoconservation et une deuxième partie sur la thématique des tumeurs borderline et de la stimulation ovarienne. Le résumé de ces interventions est disponible dans le bulletin d'AMP vigilance de décembre 2017.

VII. Perspectives pour les années 2018 et 2019

Pour les années 2018 et 2019, les perspectives du pôle sécurité-qualité sont notamment les suivantes :

- Elaborer avec les sociétés savantes concernées un référentiel de risques sur la stimulation ovarienne ;
- Identifier le dispositif de surveillance le plus adapté pour les effets indésirables attendus de ce référentiel ;
- Mettre à disposition des correspondants locaux d'AMP vigilance un module révisé de formation en e-learning sur l'AMP vigilance en lien avec la publication du nouveau décret ;
- Enrichir le dispositif d'info-service permettant à chaque CLA d'avoir une vision des principaux effets indésirables et incidents déclarés par son établissement en comparaison avec les données nationales ;
- Participer à l'élaboration d'un guide pour la réalisation d'une cartographie des risques en AMP, notamment en ce qui concerne les problématiques d'identitovigilance et la salle de cryoconservation;
- Poursuivre les différents travaux initiés en 2016 concernant les thématiques en cours et notamment l'enquête sur les hémopéritoines sévères ;
- Améliorer le rapport annuel d'AMP vigilance afin de faciliter le travail de mise en perspective qui sera attendu de la part de chaque CLA dans le cadre de ses missions de rédaction d'un rapport annuel à adresser à l'ABM avant le 31 mars de chaque année ;
- Initier un travail de sensibilisation au dispositif de vigilance auprès des laboratoires d'insémination artificielle et se rapprocher des centres d'AMP n'ayant jamais déclarés afin d'identifier avec eux les difficultés et raisons de cette absence de déclaration.

VIII. GLOSSAIRE

AMP vigilance : dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation qui a pour objet de surveiller de façon systématique tous les événements indésirables en vue de limiter la probabilité de survenue des incidents graves et des effets indésirables inacceptables au regard du rapport bénéfices / risques de l'acte thérapeutique dans une indication donnée.

ARS : Agence régionale de santé.

CLA : correspondant local d'AMP vigilance. Professionnel de santé doté d'une compétence dans le domaine de l'AMP. Le CLA est chargé d'identifier et de déclarer sans délai à l'Agence de la biomédecine les incidents graves et les effets indésirables inattendus, de s'assurer de la mise en place d'une surveillance de tous les incidents et effets indésirables par les professionnels de santé dans son établissement, d'informer, le cas échéant, les autres correspondants locaux du dispositif de vigilance relatif à l'AMP et les correspondants des autres vigilances si concernés, de procéder aux investigations des incidents graves et effets indésirables inattendus qui lui sont signalés ou en assurer la coordination, s'assurer de la mise en place, le cas échéant, des mesures correctives par le professionnel de santé concerné, transmettre chaque année avant le 31 mars à l'Agence de la biomédecine un rapport annuel.

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 : réaction nocive liée ou susceptible d'être liée aux gamètes, tissus germinaux ou embryons ou aux activités d'AMP. Sont considérés comme graves les effets indésirables ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger, entraîné une invalidité ou une incapacité ou provoqué ou prolongé une hospitalisation ou tout autre état morbide. Sont considérés comme inattendus (ou inacceptables) les effets indésirables graves ou non graves dont la nature, la sévérité ou l'évolution n'est pas attendue au regard des référentiels de l'Agence de la biomédecine ou compte tenu de l'état de santé du donneur, du patient ou de la personne issue d'un acte d'AMP concernés.

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

IA : Insémination artificielle.

ICSI : Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes.

Incident : accident ou erreur susceptible d'engendrer un effet indésirable, un défaut de qualité ou de sécurité des gamètes, tissus germinaux ou embryons ou une perte de ces éléments. Sont considérés comme graves, les incidents susceptibles d'engendrer un effet indésirable grave ou inattendu, une erreur d'attribution des gamètes, tissus germinaux ou embryons et une perte importante des mêmes éléments au cours de la tentative d'AMP ainsi que toute fréquence anormalement élevée de survenue d'incidents ou d'effets indésirables attendus.

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.

IX. ANNEXES

Annexe I - Nombre de déclarations par région et par centre clinico-biologique / laboratoire d'insémination artificielle en 2017

Annexe II- Protocole et questionnaire de l'étude « hémopéritoines post-ponction folliculaire »

Annexe III – Thesaurus des incidents par étape de survenue et par cause

Annexe I

Nombre de déclarations par région et par centre clinico-biologique / laboratoire d'insémination artificielle en 2017

1/ Nombre de déclarations par région et par centre clinico-biologique en 2017

Nouvelle région INSEE	Centre	Nombre de déclarations	Nombre d'événements	Nombre d'effets indésirables	Nombre d'incidents
AUVERGNE-RHONE-ALPES	0701_0701	1	1	1	0
AUVERGNE-RHONE-ALPES	3801_3801	4	4	2	2
AUVERGNE-RHONE-ALPES	3802_3802	5	5	5	0
AUVERGNE-RHONE-ALPES	4201_4201	2	2	2	0
AUVERGNE-RHONE-ALPES	4205_4205	0	0	0	0
AUVERGNE-RHONE-ALPES	6301_6301	2	2	2	0
AUVERGNE-RHONE-ALPES	6302_6302	5	5	1	4
AUVERGNE-RHONE-ALPES	6901_6901	3	3	3	0
AUVERGNE-RHONE-ALPES	6902_6902	11	11	10	1
AUVERGNE-RHONE-ALPES	6903_6903	8	8	8	0
AUVERGNE-RHONE-ALPES	6904_6904	0	0	0	0
AUVERGNE-RHONE-ALPES	7405_7405	2	2	2	0
BOURGOGNE-FRANCHE-COMTE	2101_2101	27	27	26	1
BOURGOGNE-FRANCHE-COMTE	2502_2502	2	2	1	1
BOURGOGNE-FRANCHE-COMTE	2503_2503	4	4	1	3
BRETAGNE	2901_2901	4	4	4	0
BRETAGNE	2902_2902	0	0	0	0
BRETAGNE	3501_3501	2	2	0	2
BRETAGNE	3502_3502	12	12	9	3
BRETAGNE	5601_5602	0	0	0	0
CENTRE-VAL DE LOIRE	2801_2801	0	0	0	0
CENTRE-VAL DE LOIRE	3701_3701	6	6	6	0
CENTRE-VAL DE LOIRE	3702_3702	0	0	0	0
CENTRE-VAL DE LOIRE	4503_4503	2	2	1	1
CENTRE-VAL DE LOIRE	4504_4504	0	0	0	0
GRAND EST	0801_5103	7	7	5	2
GRAND EST	5101_5101	0	0	0	0
GRAND EST	5102_5103	4	4	4	0
GRAND EST	5401_5401	1	1	1	0
GRAND EST	5403_5403	2	2	2	0
GRAND EST	5707_5707	2	2	2	0
GRAND EST	6701_6701	14	14	6	8
GRAND EST	6802_6802	10	10	10	0
GRAND EST	8802_8802	0	0	0	0
GUADELOUPE	9705_9705	1	1	0	1
HAUTS-DE-FRANCE	5901_5901	12	12	11	1
HAUTS-DE-FRANCE	5902_5902	9	9	9	0
HAUTS-DE-FRANCE	5910_5910	0	0	0	0
HAUTS-DE-FRANCE	6001_6001	8	8	4	4

Nouvelle région INSEE	Centre	Nombre de déclarations	Nombre d'événements	Nombre d'effets indésirables	Nombre d'incidents
HAUTS-DE-FRANCE	6201_6202	0	0	0	0
HAUTS-DE-FRANCE	6204_6204	2	2	1	1
HAUTS-DE-FRANCE	6208_6208	0	0	0	0
HAUTS-DE-FRANCE	8003_8002	2	2	1	1
HAUTS-DE-FRANCE	8004_8004	5	5	5	0
ILE-DE-FRANCE	7501_7501	10	10	4	6
ILE-DE-FRANCE	7503_7503	12	13	11	2
ILE-DE-FRANCE	7505_7505	1	1	1	0
ILE-DE-FRANCE	7507_7525	8	8	8	0
ILE-DE-FRANCE	7509_7509	5	5	3	2
ILE-DE-FRANCE	7511_7511	4	4	1	3
ILE-DE-FRANCE	7516_7526	2	2	2	0
ILE-DE-FRANCE	7701_7702	0	0	0	0
ILE-DE-FRANCE	7801_7801	0	0	0	0
ILE-DE-FRANCE	7803_7803	1	1	0	1
ILE-DE-FRANCE	9201_9201	11	11	10	1
ILE-DE-FRANCE	9203_9203	15	15	8	7
ILE-DE-FRANCE	9204_9204	1	1	0	1
ILE-DE-FRANCE	9205_9205	14	14	5	9
ILE-DE-FRANCE	9213_9213	0	0	0	0
ILE-DE-FRANCE	9301_9301	6	6	5	1
ILE-DE-FRANCE	9303_9303	1	1	1	0
ILE-DE-FRANCE	9304_7527	0	0	0	0
ILE-DE-FRANCE	9305_9305	0	0	0	0
ILE-DE-FRANCE	9402_9402	1	1	0	1
ILE-DE-FRANCE	9403_9403	1	1	0	1
ILE-DE-FRANCE	9404_9404	13	13	11	2
ILE-DE-FRANCE	9502_9502	2	2	2	0
LA REUNION	9704_9704	2	2	1	1
LA REUNION	9707_9707	8	8	8	0
MARTINIQUE	9703_9703	0	0	0	0
NORMANDIE	1401_1401	13	13	9	4
NORMANDIE	5001_5001	1	1	0	1
NORMANDIE	7601_7601	6	6	5	1
NORMANDIE	7602_7603	4	4	4	0
NORMANDIE	7604_7604	7	7	1	6
NOUVELLE-AQUITAINE	1701_1701	4	4	4	0
NOUVELLE-AQUITAINE	2402_2402	1	1	1	0
NOUVELLE-AQUITAINE	3302_3302	9	9	8	1
NOUVELLE-AQUITAINE	3303_3303	0	0	0	0

Nouvelle région INSEE	Centre	Nombre de déclarations	Nombre d'événements	Nombre d'effets indésirables	Nombre d'incidents
NOUVELLE-AQUITAINE	6403_6403	3	3	3	0
NOUVELLE-AQUITAINE	6405_6405	4	4	4	0
NOUVELLE-AQUITAINE	8601_8601	5	5	5	0
NOUVELLE-AQUITAINE	8703_8703	5	5	5	0
OCCITANIE	3001_3001	3	3	3	0
OCCITANIE	3101_3101	0	0	0	0
OCCITANIE	3102_3102	3	3	3	0
OCCITANIE	3104_3103	0	0	0	0
OCCITANIE	3401_3401	4	4	3	1
OCCITANIE	3404_3404	4	4	3	1
OCCITANIE	6602_6603	0	0	0	0
PAYS DE LA LOIRE	4401_4401	0	0	0	0
PAYS DE LA LOIRE	4402_4402	4	4	4	0
PAYS DE LA LOIRE	4404_4404	0	0	0	0
PAYS DE LA LOIRE	4405_4405	2	2	2	0
PAYS DE LA LOIRE	4901_4901	12	13	9	4
PAYS DE LA LOIRE	7201_7201	3	3	3	0
PAYS DE LA LOIRE	8502_8502	0	0	0	0
PROVENCE-ALPES-COTE D'AZUR	0601_0601	1	1	0	1
PROVENCE-ALPES-COTE D'AZUR	0602_0608	1	1	1	0
PROVENCE-ALPES-COTE D'AZUR	1301_1301	7	7	7	0
PROVENCE-ALPES-COTE D'AZUR	1303_1303	8	8	7	1
PROVENCE-ALPES-COTE D'AZUR	1305_1305	32	32	30	2
PROVENCE-ALPES-COTE D'AZUR	1306_1306	6	6	6	0
PROVENCE-ALPES-COTE D'AZUR	8302_8305	1	1	1	0
PROVENCE-ALPES-COTE D'AZUR	8402_8402	5	5	4	1

2/ Nombre de déclarations par région et par laboratoire d'insémination artificielle en 2017

Nouvelle région INSEE	Centre	Nombre de déclarations	Nombre d'événements	Nombre d'effets indésirables	Nombre d'incidents
GRAND EST	6805B	1	1	0	1

Annexe II

Protocole et questionnaire de l'étude « hémopéritoines post-ponction folliculaire »

Protocole d'étude observationnelle sur les hémopéritoïnes

JUSTIFICATION DE L'ETUDE

Parmi les effets indésirables déclarés en AMP vigilance, les hémopéritoïnes 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'hémopéritoïnes 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'hémopéritoïnes en comparant les cas à des témoins.

Les cas correspondent aux femmes concernées par les déclarations d'AMP vigilance faisant mention d'un hémopéritoïne 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'hémopéritoïne n'ait été fait (quel que soit son degré de gravité).

Aussi, à l'occasion de votre déclaration d'un cas d'hémopéritoïne, 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 : hémopéritoïnes légers ou modérés
- Témoins : absence de ponction ou présence d'hémopéritoïnes 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 hémopéritoïnes a été le syndrome des ovaires micropolykystique (SOPK).

- Pour une fréquence de 50% de SOPK dans les hémopéritoïnes, 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 (hématokrite 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 III

Thesaurus des incidents par étape de survenue et par cause

Thesaurus des incidents par étape de survenue:

L'étape de survenue correspond à l'étape la plus en amont dans le processus ayant fait l'objet d'une défaillance

AMP- INE01.00	Etape du prélèvement*	Exemples d'incidents pouvant survenir lors de cette étape :
AMP-INE01.01	Vérification de l'identité du patient / couple / donneur	homonymie, absence ou erreur de vérification de l'identité, défaut d'anonymisation du donneur,...
AMP-INE01.02	Bilan clinique initial	erreur dans la constitution du dossier patient, interrogatoire ou examen clinique incomplet, défaut d'information, ...
AMP-INE01.03	Tests de sécurité sanitaire et bilan biologique initial	prescription médicale incomplète / erronée, résultats des tests erronés ou absents,...
AMP-INE01.04	Stimulation	prescription médicale incomplète / erronée, erreur de dose, erreur de produit, erreur de jour,....
AMP-INE01.05	Recueil / prélèvement des gamètes ou tissus germinaux (concerne tout ce qui encadre le geste et l'organisation)	défaut d'asepsie, chute des tubes folliculaires, défaut de matériel / équipement,...
AMP-INE01.06	Conditionnement des gamètes ou tissus germinaux après recueil / prélèvement	erreur d'étiquetage, colisage non adapté,...
AMP-INE01.07	Transport des gamètes, tissus germinaux recueillis / prélevés	non- respect de la durée de transport, non-respect de la température de transport, défaut d'étiquetage, défaut d'acheminement, ...
AMP-INE01.99	Autre sous-étape	

AMP-INE02.00	Etape de préparation et de culture des gamètes, embryons et tissus germinaux	Exemples d'incidents pouvant survenir lors de cette étape:
AMP-INE02.01	Réception au laboratoire des gamètes, embryons et tissus germinaux	bris de tubes, température non adaptée,...
AMP-INE02.02	Préparation des gamètes, embryons, tissus germinaux (hors congélation et décongélation)	erreur de manipulation (chute de boîtes, oubli de boîtes, destruction de boîte), dommage causé aux gamètes, embryons ou tissus germinaux...
AMP-INE02.03	Culture des gamètes, embryons, tissus germinaux	contamination environnementale d'un milieu de culture, d'une huile, altération ou anomalie de développement des gamètes, embryons ou tissus germinaux, ...
AMP-INE02.04	Conditionnement final des gamètes, embryons ou tissus germinaux avant utilisation ou conservation	erreur ou défaut d'étiquetage, défaut de soudure de la paillette, ...
AMP-INE02.05	Congélation	défaut de programmation du congélateur, défaut de matériel, erreur dans la descente en température, erreur dans l'utilisation des milieux de vitrification, problème de montage des embryons...
AMP-INE02.06	Décongélation	erreur de date de décongélation, erreur du nombre de gamètes, embryons, tissus germinaux à décongeler, non-respect de la procédure de décongélation,...
AMP-INE02.99	Autre sous-étape	

AMP-INE03.00	Etape de conservation** ** On entend par « étape de conservation », l'étape allant de la conservation au transport des gamètes, embryons ou tissus germinaux congelés	Exemples d'incidents pouvant survenir lors de cette étape :
AMP-INE03.01	Conservation	bris de paillette, perte de paillette, défaut de remplissage des cuves, absence de report d'alarme, défaut de matériel, défaut de maintenance, stockage inapproprié (stockage d'une paillette à risque viral dans une cuve sans risque viral identifié), évaporation de l'azote,...
AMP-INE03.02	Transport des gamètes, embryons, tissus germinaux congelés	évaporation de l'azote, perte du container, défaut de remplissage du container, passage aux rayons X, choc,...
AMP-INE03.99	Autre sous-étape	
AMP-INE04.00	Etape de l'utilisation clinique des gamètes, embryons, tissus germinaux (frais ou décongelés)	Exemples d'incidents pouvant survenir lors de cette étape :
AMP-INE04.01	Vérification de l'identité du patient / couple / donneur	Absence ou erreur de vérification de l'identité
AMP-INE04.02	Vérification du dossier patient (hors identité)	Vérification des sérologies, vérification du questionnaire concernant les voyages dans le cadre du ZIKA,...
AMP-INE04.03	Préparation clinique à l'acte (TEC, greffe)	Erreur de programmation dans le traitement substitutif,...
AMP-INE04.04	Mise à disposition des gamètes, embryons ou tissus germinaux	Chute du cathéter, documentation / fiche de traçabilité erronée, erreur ou absence d'identification,
AMP-INE04.05	Acte d'AMP (transfert, insémination, greffe)	Erreur d'attribution, défaut de matériel,...
AMP-INE04.99	Autre sous-étape	
AMP-INE05.00	Etape post - AMP	Constat après naissance d'une erreur d'attribution d'embryon, de gamètes ou d'une anomalie, ...
AMP-INE89	Autre étape	
AMP-INE99	Non connue / Ne sait pas	

Thesaurus des incidents par cause– plusieurs causes possibles

3 causes maximums peuvent être renseignées

<u>Code</u>	<u>Cause</u>	<u>Exemples</u>
INC01	Personnel	erreur humaine, maladresse, malveillance, non-respect des procédures,...
INC02	Institution / organisation / procédure	procédure inadaptée, manque de personnel,...
INC03	Equipements / matériels	défaut de matériel, non report d'alarme, fuite de la cuve, défaut de remplissage automatique d'azote,...
INC04	Locaux /environnement	défaut de sécurité, panne électrique, mauvais entretien, contamination,...
INC05	Couple / patient / donneur	particularité anatomique, non-respect de la prescription,...
INC06	Systèmes d'information	Fusion erronée de dossiers, disparition de données, défaut d'archivage, défaut de sécurité...
INC07	Non connue / Ne sait pas	
INC99	Autre	