

Rapport annuel 2018 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

Sommaire

I. INTRODUCTION	I-4
II. CHIFFRES CLES	II-5
II.1 Activité d'AMP de 2014 à 2017	II-5
II.2 Déclarations d'AMP vigilance de 2014 à 2018	II-6
III. METHODOLOGIE	III-6
IV. ALERTES EUROPEENNES	IV-7
V. BILAN DES DECLARATIONS D'AMP VIGILANCE	V-11
V.1 Données générales	V-11
V.1.1 Evolution du nombre de déclarations	V-11
V.1.2 Déclaration par centre	V-12
V.1.3 Délai de déclaration.....	V-12
V.1.4 Dimension transversale et autres vigilances	V-14
V.1.5 Données régionales 2018	V-15
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-16
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-18
V.2.3.2 Répartition des effets indésirables relatifs aux affections des organes de reproduction et du sein	V-19
V.2.3.3 Répartition des effets indésirables relatifs aux infections et infestations	V-20
V.2.3.4 Répartition des effets indésirables relatifs aux affections vasculaires	V-22
V.2.3.5 Autres effets indésirables	V-24
V.2.4 Gravité / Conséquences	V-26
V.2.5 Imputabilité	V-28
V.2.6 Actions entreprises par le centre	V-29
V.2.7 Événement donneur	V-32
V.3 Incidents	V-33
V.3.1 Chiffres clés	V-33
V.3.2 Répartition des incidents par étape du processus	V-33
V.3.3 Répartition des incidents par sous-étape du processus	V-34
V.3.4 Répartition des incidents par cause	V-43
V.3.5 Erreurs d'identification / erreurs d'attribution	V-48
V.3.6 Conséquences.....	V-49
V.3.7 Actions entreprises par le centre	V-50
VI. BILAN DES ACTIONS 2018	VI-53
VI.1 Rapport annuel du CLA.....	VI-53
VI.2 Sécurisation des récipients cryogéniques	VI-53
VI.3 Aide à l'identification des risques de l'activité d'assistance médicale à la procréation.....	VI-54
VI.4 Thématique « Hémopéritoines ».....	VI-55
VI.5 Evolutions de l'outil AMP Vigie.....	VI-55

VI.6 Formation – Information	VI-56
VII. PERSPECTIVES POUR LES ANNEES 2019 ET 2020	VII-57
VIII. GLOSSAIRE	VIII-58
IX. ANNEXES	59

I. Introduction

Le dispositif d'AMP vigilance repose encore majoritairement aujourd'hui sur le système de collecte des déclarations d'effets indésirables et d'incidents, adressées à l'Agence de la biomédecine via l'application de télédéclaration AMP Vigie. On observe depuis plusieurs années une stabilisation du nombre de ces déclarations réalisées par les professionnels de l'AMP malgré une augmentation constante de ces activités en France. Si cette démarche de déclaration doit être poursuivie car elle est indispensable pour permettre une vision nationale des événements de vigilances survenant au cours des activités d'AMP, une réflexion est menée pour diversifier nos sources de signaux. Ainsi, une étude visant à identifier les complications rapportées via le PMSI pour les patients hospitalisés est en cours et représente une étape préliminaire à leur exploitation en complément et en comparaison des déclarations qui auront été recueillies. Cette étude sera ensuite étendue aux données du SNDS. Les complications qui auront été identifiées vont également contribuer à établir la liste des effets indésirables attendus permettant ainsi la réalisation du référentiel de risque mentionné dans le décret 2016-1622 du 29 novembre 2016 (liste des critères : art. R1211-33, 7°). L'accès à ces données via le PMSI présente également l'intérêt de l'exhaustivité ce qui permettra de déterminer les fréquences attendues de survenue de ces complications. Ce référentiel va aider les professionnels à déterminer quels sont les événements indésirables attendus et acceptables au regard du bénéfice d'un acte thérapeutique donné, distinguant ainsi parmi l'ensemble des événements survenant au cours d'un processus d'AMP, ceux qui devront faire l'objet d'une déclaration immédiate, d'une surveillance active, d'un recueil annuel ou d'une surveillance passive. Ce travail initié par l'Agence se poursuivra avec les professionnels de l'AMP avec lesquels il conviendra aussi de définir les dispositifs de surveillance les plus adaptés à leur organisation et à leur pratique.

En parallèle, et grâce à l'analyse des déclarations recueillies sur AMP Vigie, l'Agence en lien avec des groupes de travail composés d'experts et de professionnels élabore d'une part des recommandations destinées à limiter la récurrence et la gravité de ces événements déclarés, comme le guide d'aide à la gestion d'une salle de cryoconservation et d'autre part des outils d'aide à la gestion des risques, comme l'outil d'aide à la mise en place d'une cartographie des risques dans un centre d'AMP.

Les déclarations s'intègrent dans la démarche collective de gestion des risques, notamment si elles font l'objet d'un retour vers les professionnels qui peuvent alors capitaliser sur ces expériences, et sur les axes d'amélioration proposés par des pairs ou remis en perspective d'une analyse nationale. La diffusion de bulletins d'informations a cet objectif de permettre un partage et un retour d'informations à partir des déclarations qui ont été adressées par les correspondants locaux à l'Agence de la biomédecine.

Si la diffusion de ces bulletins d'informations n'a pu être réalisée en 2018, elle a été reprise en 2019 et sera poursuivie. Ces bulletins sont également disponibles sur le site de l'Agence (<https://www.agence-biomedecine.fr>) et sont diffusés à l'ensemble des CLA, des personnes responsables, aux coordinateurs, aux directions qualité des établissements et à terme aux gestionnaires de risques des hôpitaux concernés par les activités d'AMP.

II. Chiffres clés

II.1 Activité d'AMP de 2014 à 2017

Les chiffres clés relatifs à l'évolution de l'activité d'AMP de 2014 à 2017 sont présentés dans le tableau AMPV1.

Tableau AMPV1. Evolution de l'activité globale d'AMP entre 2014 et 2017

	2014	2015	2016	2017
Nombre de centres*				
Nombre de laboratoires d'AMP	93	93	90	90
Nombre de centres clinico-biologiques	101	102	102	104 ^a
Nombre total d'inséminations artificielles	56468	54167	52877	49367
Inséminations intra-utérines intraconjugales	52731	50714	49895	46395
Inséminations intra-utérines avec sperme de donneur	3618	3294	2982	2972
Inséminations intra-cervicales avec sperme de donneur	119	159	0	0
Nombre total de tentatives réalisées en fécondation in vitro (FIV hors ICSI, ICSI, TEC)	89559	92890	97321	102244
Selon l'origine des gamètes et des embryons (quelle que soit la technique de FIV)				
Intraconjugal	86497	89829	94208	98663
Don de spermatozoïdes	1650	1613	1573	1603
Don d'ovocytes	1266	1297	1328	1830
Accueil d'embryons	146	151	162	147
Non renseignée	.	.	50	1
Selon les techniques (quelle que soit l'origine des gamètes et des embryons)				
FIV hors ICSI	20717	20551	20139	20788
ICSI	41172	41679	42828	43255
TEC	27670	30660	34354	38201
Nombre total de tentatives**	146027	147057	150198	151611

^a Parmi les 104 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.

* On entend par « laboratoire d'Assistance Médicale à la Procréation » les laboratoires pratiquant uniquement les inséminations artificielles et par « centre clinico-biologique » les centres où sont également pratiqués les FIV et les autres techniques d'AMP autorisées. Seuls les centres ayant rendu un rapport d'activité dans les délais imposés ont été comptabilisés ; 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 : inséminations artificielles (IIU, IIC), ponctions d'ovocytes dans le cadre des fécondations in vitro (FIV, ICSI), décongelations d'embryons congelés en vue de TEC (TEC), mises en fécondation (don d'ovocytes) et décongelations d'ovocytes (ICSI).

II.2 Déclarations d'AMP vigilance de 2014 à 2018

Ces dernières années, le nombre de déclarations et de centres déclarants est stable avec, en moyenne, un peu plus de 500 déclarations pour 84 centres déclarants (2014-2018).

Le nombre moyen de déclarations par centre sur ces 5 années reste également stable avec en moyenne 6,2 déclarations par an.

Depuis plusieurs années on observe un recours croissant des centres d'AMP à l'outil de télédéclaration AMP Vigie. La proportion de déclarations faite en ligne sur AMP Vigie atteint 97,5% des déclarations en 2018 (92,5% en 2014).

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 (2014-2018)

	2014	2015	2016	2017	2018
Déclarations	548	489	477	457	568
Centres	87	82	84	80	86
Evénements	549	491	479	459	569
- Effets indésirables	413	364	380	359	437
- Incidents	134	123	95	96	130
- Effets indésirables et incidents liés	1	2	2	2	1
Délai moyen de déclaration (jours)	68	53	85	76	92
Délai médian de déclarations (jours)	40	27	41	34	38
Fréquence des effets indésirables graves	92,5%	93,1%	96,8%	97,2%	97,5%
Nombre moyen de déclarations par centre	6	6	6	6	7

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.

Cette année, compte-tenu de la mise en place d'une nouvelle version d'AMP Vigie en octobre 2018 et du changement de formulaire de déclaration, il n'a pas été possible d'effectuer ces contrôles de qualité.

Dans la suite du rapport, les données manquantes pourront être plus importantes que les années précédentes.

➤ 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 23/03/2019 et concernent les données des fiches déclarées uniquement sur l'année 2018.

Ainsi, comme pour les années précédentes, toutes les modifications de déclarations concernant un événement constaté en 2018 (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 2019 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, 2017). 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 artificielle sous-estimer les taux.

Pour les années 2015, 2016 et 2017, 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 2018, 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 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...) lorsque ces informations peuvent 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.

Les alertes en AMP mises en ligne dans le système RATC concernent majoritairement la découverte d'un événement pathologique survenu soit chez un enfant / fœtus issu d'un don de sperme soit chez un donneur de sperme avec une potentielle conséquence en matière de risque d'une affection génétique pour les enfants issus de ce don. Les paillettes de sperme concernés par ces événements sont issues d'une banque danoise (n=17). Jusqu'en septembre 2018, le Danemark avait la possibilité de distribuer directement aux femmes ces paillettes en vue d'une auto-insémination. Malgré nos demandes d'informations complémentaires, nous n'avons pas eu de renseignements sur (i) le nombre de femmes françaises ayant eu recours aux gamètes de ces donneurs, (ii) le nombre d'enfants potentiellement nés à partir de ces gamètes et (iii) l'information réalisée auprès des femmes par la banque danoise avec notamment la possibilité d'un recours à un conseil génétique. En l'absence de données de traçabilité exploitable de ces gamètes importés illégalement sur le territoire français, aucune investigation ne peut être menée sur le territoire national. Une réflexion est en cours à l'Agence afin de sensibiliser les professionnels qui, en France, peuvent être amenés à suivre les grossesses de ces femmes, et pourraient avoir connaissance de ces auto-inséminations.

En mai 2018, la France a envoyé un courrier via la plateforme RATC à l'autorités compétente danoise afin qu'elle nous fasse part du rôle et des responsabilités des différents intervenants impliqués au Danemark et qu'elle nous précise la nature des informations qui sont délivrées aux femmes lorsque la banque les informe d'un tel incident.

A noter, qu'il convient de rappeler que l'alerte est à distinguer de la vigilance. Elle permet la transmission d'une information porteuse de risque vers les professionnels cibles afin qu'ils puissent adapter la prise en charge de leur patient. La vigilance, intervient dans un second temps, pour mettre en œuvre des mesures correctives et éviter la récurrence d'un évènement indésirable.

Néanmoins 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.

En 2018, 19 alertes pouvant concerner des patients français ont été mises sur la plateforme RATC : 17 ont été adressées par le Danemark, 1 par l'Italie et une émise par la France. Ces alertes sont résumées dans le tableau AMPV3 ci-après.

Tableau AMPV3. Alertes RATC en AMP

Référence de l'alerte	Date de l'alerte	Description
FR2018-16	05/09/2018	Diagnostic d'une maladie de Steinert chez un enfant issu d'un don d'ovocytes (cf. description ci-après).
IT-2018-35	30/01/2018	Diagnostic d'une neurofibromatose de type 1 chez un enfant issu d'un don d'ovocytes (ovocytes importés d'Espagne). Une autre receveuse du même centre italien a fait une fausse couche à 21 semaines.
DK-2018-99	06/02/2018	Diagnostic d'un syndrome d'Asperger chez un enfant de 6 ans issu d'un don de sperme.
DK-2018-100	06/02/2018	Retard mental chez un enfant issu d'un don de sperme (délétion sur le chromosome 22 non retrouvée chez la mère ou le donneur).
DK-2018-101	06/02/2018	Diagnostic préliminaire d'un trouble du spectre de l'autisme et de difficultés d'apprentissage chez un enfant issu d'un don de sperme (duplication sur le chromosome 5).
DK-2018-102	12/02/2018	Diagnostic d'autisme léger (retard du langage, difficultés d'interaction sociale) chez un enfant issu d'un don de sperme.
DK-2018-103	12/02/2018	Cardiomyopathie et os tubulaires courts chez un fœtus de 28 semaines issu d'un don de sperme (mutation sur le gène PMM2) .
DK-2018-104	12/02/2018	Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne diagnostiqué à la naissance chez un enfant issu d'un don de sperme. Diagnostic d'une hypospadias légère chez un autre enfant issu du même donneur.
DK-2018-108	12/02/2018	Décès d'un enfant, issu d'un don de sperme peu après la naissance, d'une hypertrophie et d'une insuffisance cardiaque.

		Diagnostic d'une cardiomyopathie (non compaction) chez un autre enfant issu du même donneur.
DK-2018-109	12/02/2018	Diagnostic de cataracte bilatérale, perte auditive légère et microcéphalie chez un enfant de 4 mois issu d'un don de sperme (2 mutations sur le gène ERCC6).
DK-2018-110	01/03/2018	Déficit en alpha-1 antitrypsine chez un enfant issu d'un don de sperme.
DK-2018-111	01/03/2018	Diagnostic d'un reflux gastro-œsophagien (RGO) chez un enfant de 4 ans issu d'un don de sperme.
DK-2018-114	10/04/2018	Information post-don relative à la présence d'anomalies sur la peau du visage d'un donneur (eczéma séborrhéique ou atopique ou autre maladie de la peau).
DK-2018-115	19/04/2018	Diagnostic préliminaire de fibrose kystique chez un enfant issu d'un don de sperme. Albinisme oculo-cutané de type 1 (mutation du gène TYR) diagnostiqué chez un autre enfant issu du même donneur.
DK-2018-116	13/06/2018	Désordre du spectre de l'autisme chez un enfant de 2 ans issu d'un don de sperme.
DK-2018-119	13/08/2018	Interruption de grossesse à 16 SA pour anomalies des 4 membres du fœtus issu d'un don de sperme (diagnostic clinique de contractures multiples).
DK-2018-120	31/08/2018	Un variant génétique modérément pathogène du gène CYP21A2 a été identifié chez un donneur de sperme. Cette variante génétique est associée à une hyperplasie surrénalienne congénitale non classique (NCAH).
DK-2018-121	07/12/2018	Diagnostic d'autisme chez un enfant de 5 ans issu d'un don de sperme.
DK-2018-122	07/12/2018	Découverte qu'un donneur de sperme est porteur hétérozygote d'une fibrose kystique.

En 2018, l'Agence de la biomédecine a reçu deux signalements, pour des patientes françaises, concernant la survenue de maladies génétiques chez des enfants issus d'un don d'ovocytes en Espagne.

Dans le 1^{er} cas, il s'agissait de la découverte d'une maladie de Steinert. L'analyse génétique a montré que le père ne portait pas l'anomalie génétique et donc que la donneuse était porteuse du gène (risque de transmission de 50% pour la maladie de Steinert). La clinique en Espagne a été prévenue par les parents et des mesures ont été prises concernant la donneuse (exclusion du programme de don, conseil génétique, information du risque pour ses futurs descendants, nécessité de réaliser un suivi médical avec son médecin de famille).

Dans le 2^{ème} cas, il s'agissait de la découverte d'une mucoviscidose avec atteinte pulmonaire et digestive. Ne disposant pas d'informations complémentaires, aucune RATC n'a été initiée par la France.

En vigilance, ce type d'évènements soulève la question du circuit de signalement. En effet, les diagnostics sont en général posés par les pédiatres ou les généticiens qui ne connaissent pas le circuit de déclaration en AMP vigilance et n'y ont pas directement accès puisque les correspondants d'AMP vigilance sont actuellement désignés dans les centres d'AMP.

Une réflexion pour améliorer la détection de ces signaux est en cours au sein de l'Agence de la biomédecine.

V. Bilan des déclarations d'AMP vigilance

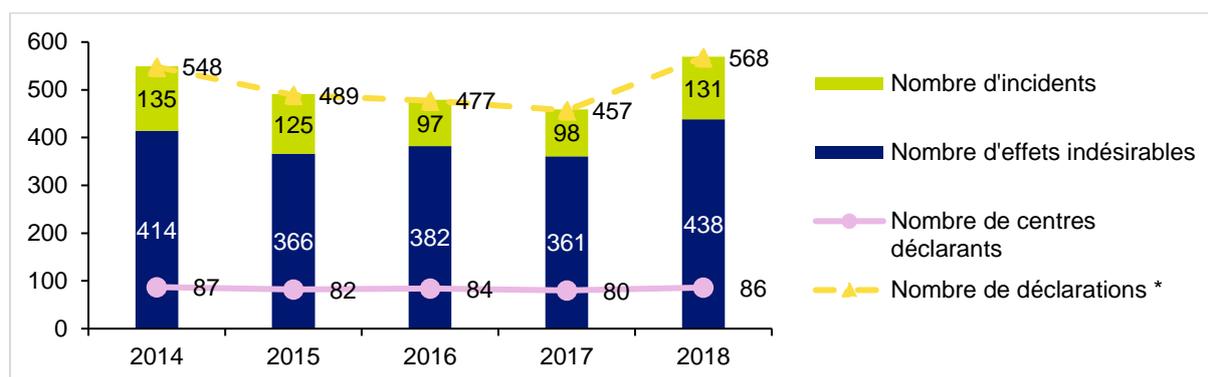
V.1 Données générales

V.1.1 Evolution du nombre de déclarations

Entre le 1^{er} janvier 2018 et le 31 décembre 2018, l'Agence de la biomédecine a reçu 568 déclarations^a d'AMP vigilance provenant de 86 centres d'AMP (84 centres clinico-biologiques et 2 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.

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

Figure AMPV1. Evolution du nombre de déclarations * d'AMP vigilance et du nombre de centres déclarants de 2013 à 2018



* Déclarations d'événements indésirables adressées à l'Agence de la biomédecine

Le nombre de déclarations a pratiquement triplé depuis la mise en place du dispositif en 2008, et est relativement stable depuis 2014. Le nombre de centres d'AMP déclarants est également stable avec en moyenne 84 centres concernés par année, ce qui représente un peu plus de 80% des centres clinico-biologiques et seulement 2% des laboratoires d'insémination artificielle.

En 2018, les 568 déclarations d'AMP vigilance sont réparties en 438 effets indésirables et en 131 incidents. Ces 568 déclarations correspondaient à 569 événements indésirables car 1 déclaration concernait à la fois un incident et un effet indésirable liés. Il s'agissait de la survenue d'un 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 2014, avec environ 3/4 d'effets indésirables et 1/4 d'incidents.

V.1.2 Déclaration par centre en 2018

Le nombre de déclarations pour chaque centre d'AMP en 2018 est présenté en Annexe I.

Le nombre moyen de déclarations par centre en 2018 est de 6.6 ± 5 avec des extrêmes allant de 1 à 25 déclarations.

En 2018, 20 centres n'ont pas effectué de déclaration en AMP vigilance, ce qui représente environ 19% des centres d'AMP. L'Agence de la biomédecine a mis en place un questionnaire afin de déterminer les facteurs participants à la mauvaise complétude de la déclaration (remplissage incomplet, non transmission de la partie B, pas de réponses aux échanges). L'exploitation de ce questionnaire est en cours au moment de la rédaction de ce rapport et fera l'objet d'un retour vers les centres au cas par cas pour 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 2018 et la date de constatation de l'événement indésirable est bien supérieur avec une moyenne de 92 jours [0-1237^b] ±127 jours et une médiane à 39 jours. Ce délai s'est allongé par rapport à l'année précédente (moyenne de 76 jours et médiane à 34 en 2017). En 2018, 27 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 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 2014 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	
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)
2018	44,0%	39,3%	11,6%	4,8%	100% (568)

* 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

^b Il s'agissait d'un défaut de la sonde CO2 entrainant un taux de CO2 atmosphérique incompatible avec un développement embryonnaire satisfaisant.

En moyenne, l'Agence de la biomédecine a reçu 47 déclarations par mois, avec deux pics de 74 déclarations en juillet et de 75 déclarations en décembre. En 2018, 44% ont été envoyées dans le mois qui suit la constatation de l'événement indésirable et près de 16% des déclarations ont été effectuées plus de 6 mois après la constatation de l'événement.

V.1.4 Dimension transversale et autres vigilances

Près de 30 % des déclarations (173/568) ont donné lieu par l'établissement à un signalement à une autre vigilance effectuée directement par l'établissement concerné. L'Agence de la biomédecine a transmis 3 déclarations à une autre vigilance dont une en matériovigilance et deux en pharmacovigilance. Ceci reflètent la dimension transversale importante de l'AMP vigilance. Il est à noter que pour ces déclarations nous n'avons que peu de retour de la matériovigilance ou de la pharmacovigilance sur les conclusions de l'enquête se rapportant à ces événements. Il s'agit d'un axe d'amélioration des échanges existants entre les deux agences (ANSM et ABM) en charge de ces vigilances à envisager

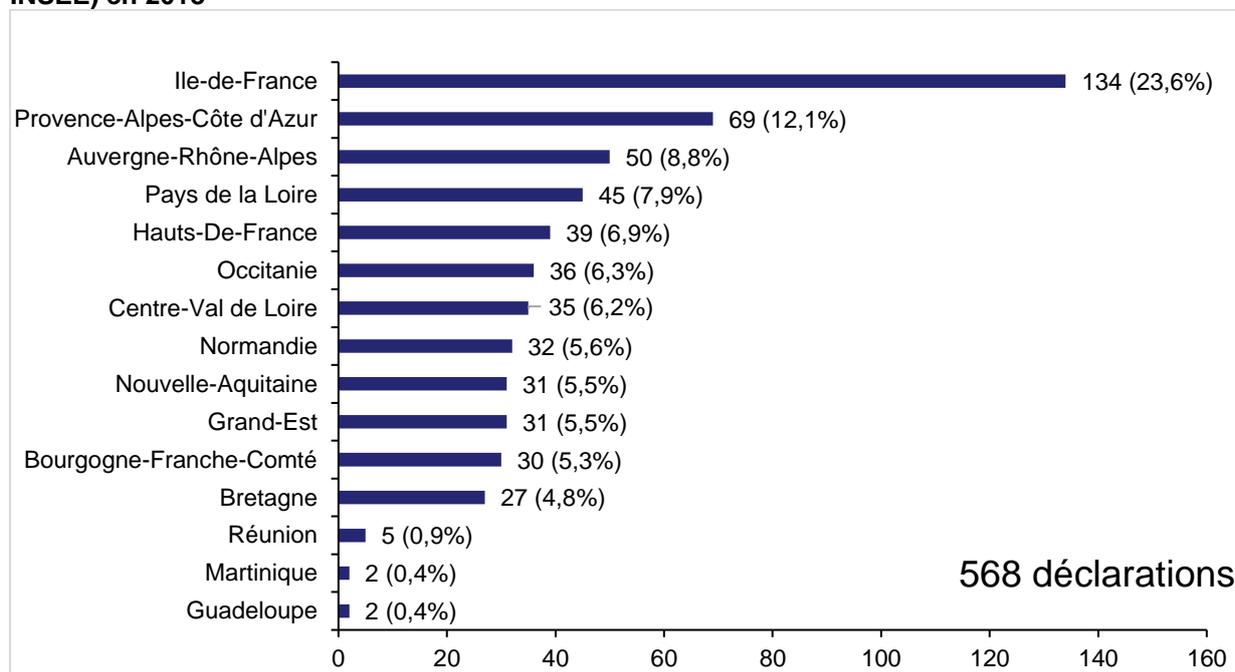
Pour rappel, une incitation à une « double » déclaration par chacun des correspondants de vigilance concerné est systématiquement effectuée via l'outil AMP Vigie lors de la réception de l'accusé de réception par le centre avec l'envoi d'un message type.

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.1.5 Données régionales 2018

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

Figure AMPV2. Répartition des déclarations d'AMP vigilance par région (nouvelle région INSEE) en 2018



En 2018, 86 centres d'AMP (84 centres clinico-biologiques d'AMP et 2 laboratoires d'IA) répartis dans les 12 régions métropolitaines et 3 DOM ont fait au moins une déclaration d'AMP vigilance. Le nombre de déclarations par région varie de 2 déclarations dans les DOM à 134 déclarations pour l'Ile de France. 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.

Le nombre de déclarations par centre et par région est présenté dans l'annexe I.

V.2 Effets indésirables

V.2.1 Chiffres clés

Les chiffres clés relatifs aux effets indésirables déclarés en 2018 sont représentés dans le tableau AMPV5 ci-après.

Tableau AMPV5. Chiffres clés sur les effets indésirables déclarés en 2018

	Effets indésirables
Nombre total	438
Nombre d'effets indésirables graves ¹	427
Pourcentage des effets indésirables graves	97,5%
Activités concernées	
. AMP	205
. Don	2
. Préservation de la fertilité	3

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 (90 %) 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. Les protocoles de stimulation des patientes suivies pour insémination présentent vraisemblablement moins d'effets secondaires car les doses utilisées sont moindres cependant l'absence de correspondant local d'AMP vigilance dans les cabinets libéraux participe à la sous-déclaration de ces effets quand ils surviennent. C'est pourquoi il est important de renforcer les liens entre les gynécologues de ville et les CLA des laboratoires d'AMP afin de favoriser la remontée d'événements indésirables.

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	2016		2017		2018
	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	150198	375	151611	347	431
Inséminations	52877	7	49367	6	5
Fécondations (FIV, ICSI)	62967	346	64043	319	396
TEC	34354	8	38201	5	8
Type d'AMP non renseigné	0	5	0	18	25
Préservation de la fertilité (b)	6718	3	7474	9	3
Dons (gestion des donneurs)	1140	4	1160	4	2
Donneurs de spermes	399	0	404	1	0
Donneurs d'ovocytes	741	4	756	3	2

(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'il soit (spermatozoïdes, ovocytes, tissus testiculaires et ovariens réalisées dans l'année (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), la préservation de la fertilité, 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 2,55 effets indésirables déclarés pour 1000 actes d'AMP en 2016, de 2,31‰ en 2017 et de 2,84‰ en 2018 (rapporté à l'activité de 2017).

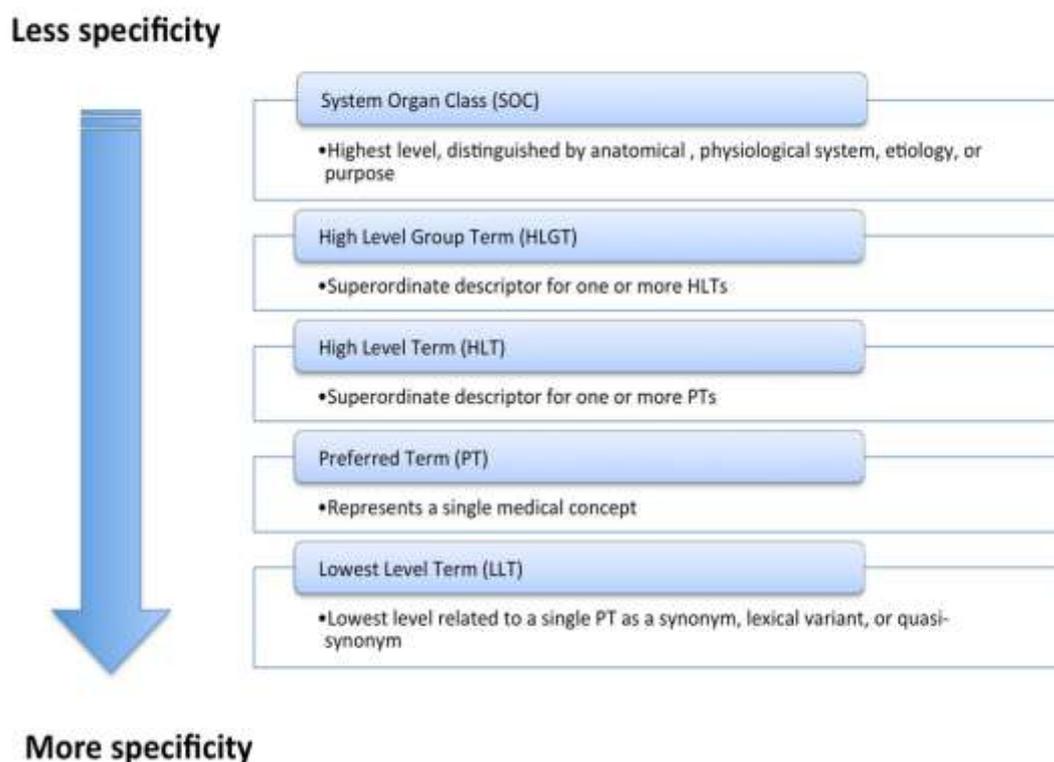
Activité de préservation de la fertilité : En 2016, on observe 0.50 effets indésirables pour 1000 actes de préservation de la fertilité, 1,34 effets indésirables en 2017 et 0.40 effets indésirables pour 1000 actes de préservation de la fertilité en 2018.

- Activité de don : en moyenne, au niveau national, si on rapporte au nombre de donneuses d'ovocytes les effets indésirables déclarés lors d'un don d'ovocytes, on obtient un indicateur de 0.5 effets indésirables pour 100 donneuses en 2016, de 0.35% en 2017 et de 0,17% en 2018. 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. 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

Comme en 2018, les effets indésirables ont été typés selon le thesaurus MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) (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



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)
- HLG = Groupes de 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, ...

Chaque effet indésirable déclaré en 2018 a été codé 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 le SOC le plus pertinent par rapport à la description figurant dans la déclaration, pour faciliter l'analyse des effets indésirables. Ce thésaurus a été implémenté dans AMP vigie et a été renseigné par l'Agence de la biomédecine.

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

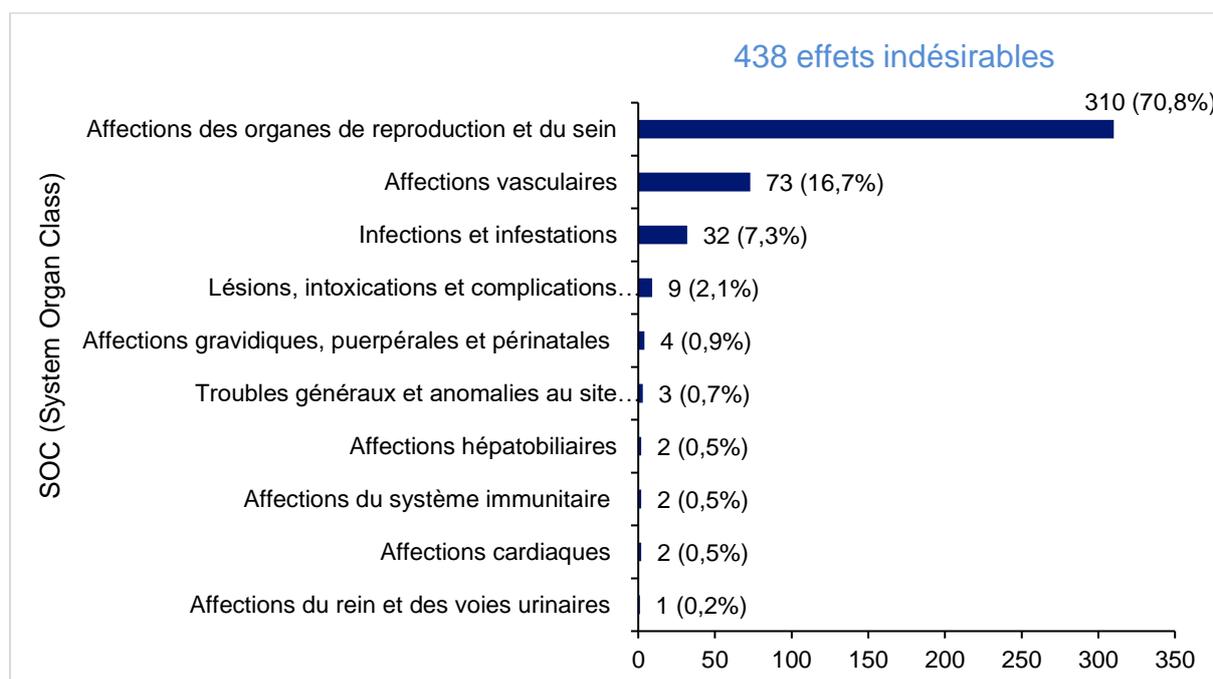
En 2018, on remarque que les 3 types d'effets indésirables (EI) le plus souvent rapportés sont

- Les affections des organes de reproduction et du sein qui représentent environ 71% des EI (hyperstimulations ovariennes et leurs conséquences)
- Les affections vasculaires qui représentent environ 17% des EI (hémopéritoines, thromboses...)
- Les infections qui représentent environ 7% des EI (abcès, pyosalpinx, pelvipéritonite...)

Il convient de noter que cette répartition est identique à celle observée en 2017.

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

Figure AMPV4. Répartition des effets indésirables en 2018 selon les grandes catégories médicales (SOCs)

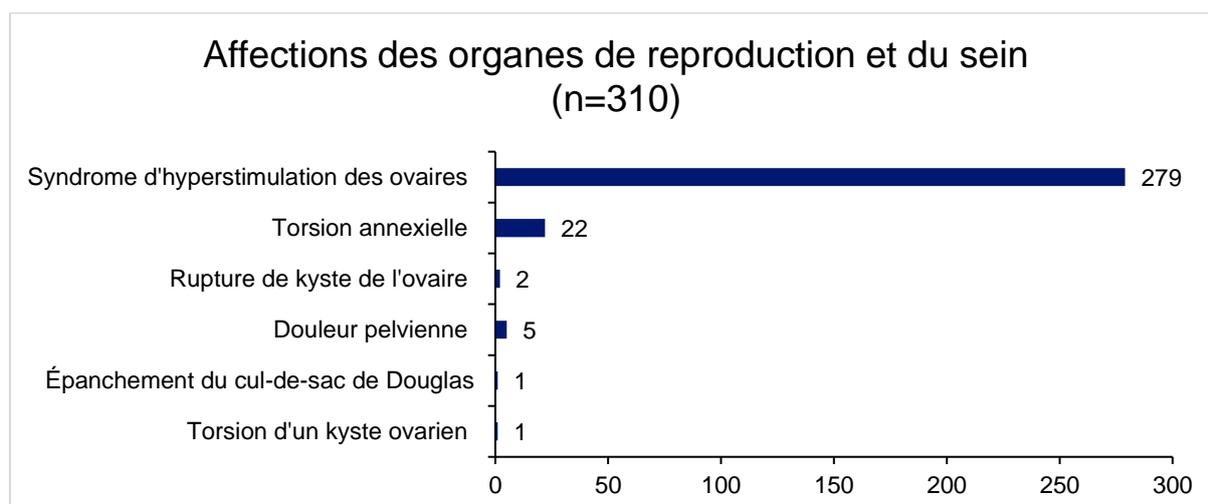


La répartition des effets indésirables par grande discipline médicale (SOC) est détaillée dans les figures AMPV5 à AMPV9.

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 2018 est représentée à la figure AMPV5.

Figure AMPV5. Répartition des effets indésirables relatifs aux affections des organes de reproduction et du sein en 2018

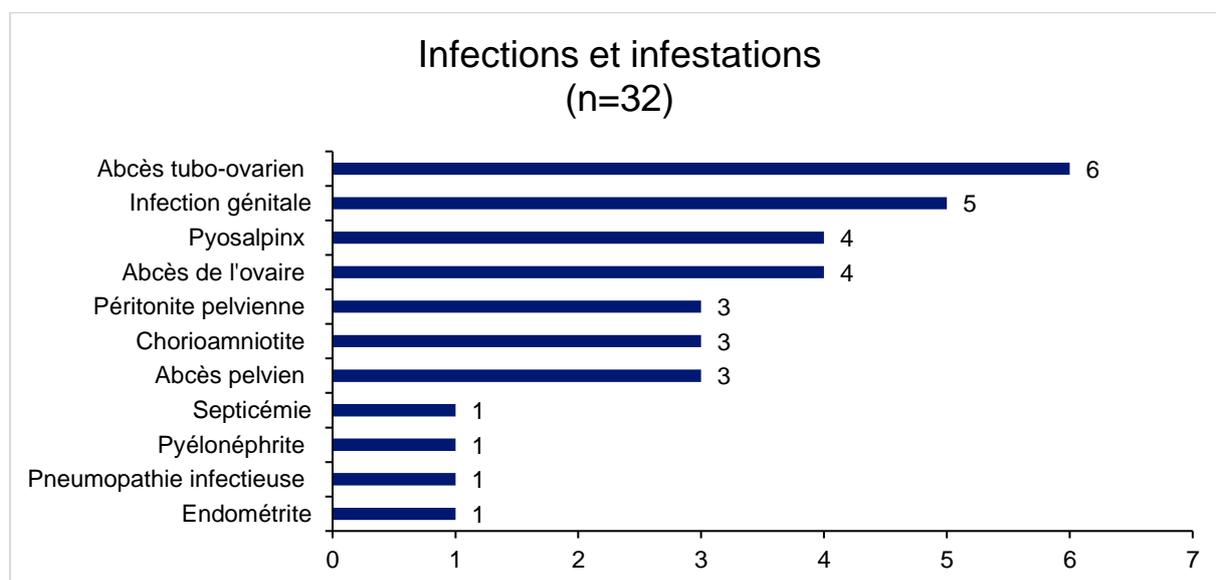


Les effets indésirables relatifs aux organes de la reproduction sont principalement les syndromes d'hyperstimulation ovarienne (SHSO) et les torsions d'annexe qui représentent respectivement 90% (279/310) et 7% (22/310) des déclarations. Il convient de noter que 2 des 22 torsions d'annexe sont associées à un SHSO. On observe une augmentation de la proportion des HSO en 2018 par rapport à 2017 (61% 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. A ce jour, cet outil qui était accessible en ligne n'est plus opérationnel et tous les documents qui y étaient disponibles seront consultables sur le site de l'Agence de la biomédecine. L'objectif de l'outil est de permettre aux professionnels de mieux identifier les facteurs de risques de leur patientèle afin de prévenir la survenue de ces SHSO.

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

La répartition des effets indésirables relatifs aux infections et infestations en 2018 est représentée à la figure AMPV6.

Figure AMPV6. Répartition des effets indésirables relatifs aux infections et infestations en 2018



En 2018, environ 7 % des déclarations d'effets indésirables concernent des complications infectieuses (32/438). Ces événements infectieux au décours de ponctions folliculaires concernent principalement des infections liées aux organes de reproduction) ; certains de ces effets sont décrits dans ce chapitre et il convient de noter qu'ils surviennent souvent sur un terrain à risque (endométriose, hydrosalpinx, ...). Le nombre d'effets indésirables concernant des complications infectieuses est resté stable par rapport à l'année précédente.

Abcès tubo ovariens

Une déclaration d'AMPvigilance a fait état de la découverte d'un abcès tubo-ovarien droit dans les suites de la ponction chez une patiente en cours d'AMP. Le germe mis en évidence est un *Escherichia coli*. La patiente a été hospitalisée et traitée par une triple antibiothérapie. Du fait de la présence de facteurs de risque (endométriome sur l'ovaire droit), la ponction avait été réalisée sous amoxicilline / acide clavulanique avec une décontamination vaginale au savon suivi de l'application de Dakin. Dans les suites de cet évènement, le centre d'AMP a modifié la procédure pré-ponction :

- Réalisation d'un prélèvement vaginal et d'un ECBU avant la ponction,
- Réalisation d'une toilette vaginale à la Povidone iodée, au bloc, juste avant le geste (avec lavage abondant),
- Si existence de facteurs de risque surajoutés, prescription d'une double antibiothérapie (Amoxicilline/acide Clavulanique + Métronidazole) à commencer 48H avant la ponction et pour une durée de 5 jours.

Abcès de l'ovaire

Une déclaration fait état d'une infection génitale haute (*E. coli*) post-transfert d'embryons congelés chez une patiente VIH positive traitée et bien contrôlée (douleurs, fièvre, abcès pelvien de 7cm). Cette patiente ne présentait pas d'antécédents d'infections pelviennes connues et documentées, aucune antibioprophylaxie n'avait donc été prescrite.

Chorioamniotites

Trois chorioamniotites ont été déclarées en 2018.

Pour un des cas décrit, le germe mis en cause est un agent fongique (*Candida glabrata*) Le diagnostic a été posé à 18 SA, il s'agissait d'une grossesse gémellaire bi chorio - bi amniotique qui a évolué défavorablement avec l'arrêt de la grossesse. La patiente ne présentait pas de terrain prédisposant aux infections tardives, ni d'antécédent connu d'infections à levures. Un nettoyage du col et du vagin a précédé le transfert. Dans la suite de cet événement des mesures ont été mises en place : rappel des précautions d'usage au moment du transfert (stérilité du cathéter, nettoyage du col), modification de la prise en charge des patients avec préconisation d'un prélèvement génital à visée microbiologique avant tout geste invasif).

Infections pelviennes

Pour quelques déclarations, le diagnostic d'infection pelvienne a été posé sans qu'aucun germe n'ait été identifié.

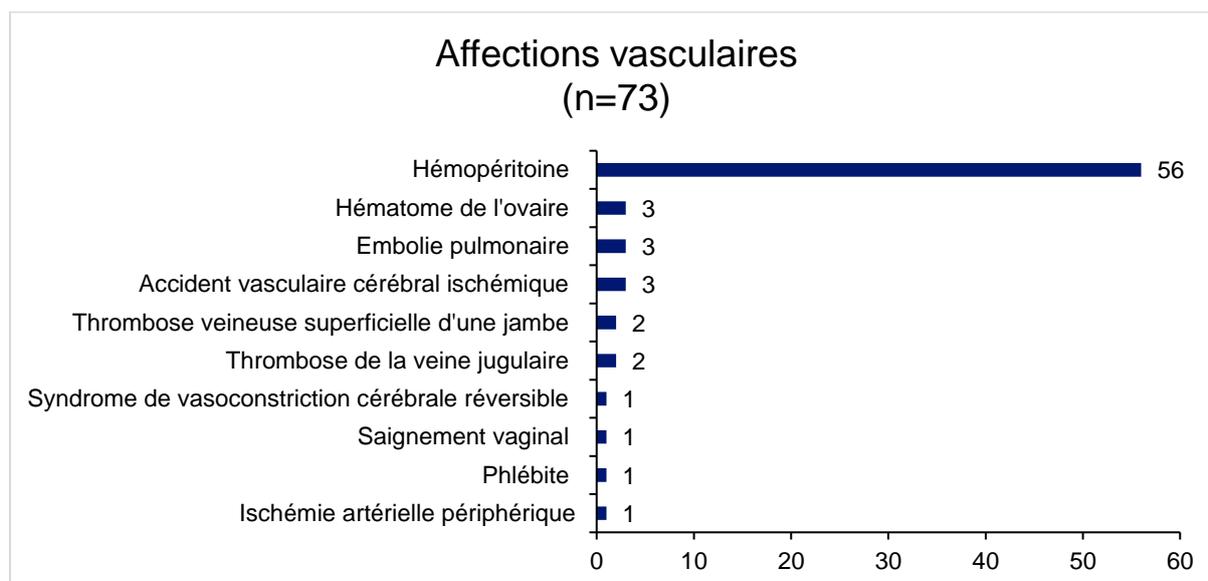
Les signes d'appels étaient le plus souvent les suivants : fièvre, frissons, CRP élevée et l'existence de FDR d'infections. Les mesures mises en place sont le plus souvent en adéquation avec l'avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la procédure de désinfection avant ponction ovocytaire dans le cadre de l'AMP »

Une déclaration fait état d'une infection pour laquelle le germe responsable a été identifié, il s'agissait d'un streptocoque du groupe A. La patiente a tout d'abord présenté des douleurs abdominales, et une fièvre élevée pour lesquelles elle est hospitalisée. Les résultats des hémocultures et du prélèvement vaginal ont montré une infection à streptocoques du groupe A. Le prélèvement vaginal en pré FIV était négatif. Cette patiente présentait dans ses antécédents deux grossesses extra utérines, elle n'a pas reçu d'antibioprophylaxie lors de la ponction. Une antibioprophylaxie a été mise en place pour les gestes suivants.

V.2.3.4 Répartition des effets indésirables relatifs aux affections vasculaires

La répartition des effets indésirables relatifs aux affections vasculaires en 2018 est représentée à la figure AMPV7.

Figure AMPV7. Répartition des effets indésirables relatifs aux affections vasculaires en 2018



En 2018, les affections vasculaires représentent 17 % (73 cas) des effets indésirables déclarés. Il s'agit principalement de cas d'hémopéritoines post-ponction ovariennes qui représentent 77% des affections vasculaires déclarées et 13% des effets indésirables déclarés (vs 16% en 2017). Du fait de cette importante représentativité, les hémopéritoines font l'objet d'une étude cas / témoin sur plusieurs années.

Douze cas d'accidents thromboemboliques, associés pour 1 d'entre eux à un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère, ont été rapportés par 12 centres d'AMP.

Ces 12 cas sont répartis en :

- 3 embolies pulmonaires ;
- 3 accidents vasculaires cérébraux ischémiques ;
- 2 thromboses veineuses superficielles d'une jambe ;
- 2 thromboses de la veine jugulaire;
- 1 syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible;
- 1 phlébite ;

En 2016, la récurrence de ce type d'accidents cardio-vasculaires a conduit à la rédaction d'un focus spécifique dans la lettre d'information « AMP Vigilance'infos » de décembre 2016. Déjà en 2013 un 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) avait été publié par l'Agence suite à la survenue de nombreuses déclarations.

Thrombose veineuse des MI et embolie pulmonaire

- Parmi ces évènements thromboemboliques, il convient de noter le **décès brutal à son domicile d'une patiente pour laquelle le diagnostic d'embolie pulmonaire** bilatérale massive a été posé. La patiente n'avait a priori pas présenté de syndrome d'hyperstimulation ovarienne et n'avait pas d'autres facteurs de risques thromboemboliques veineux. Sa première

grossesse (via une AMP également) trois ans auparavant s'était parfaitement déroulée. Le même protocole avait été suivi pour cette deuxième grossesse. A ce jour, l'imputabilité de cet évènement à la prise en charge en AMP n'est pas établie de façon certaine ; les résultats définitifs du rapport d'autopsie n'ayant pas été transmis aux équipes impliquées.

- Un autre cas d'embolie pulmonaire a été déclarée ; elle est survenue **en post-ponction et fait suite à une thrombophlébite ilio-fémorale**. Le seul facteur de risques thromboemboliques veineux associé est la présence d'un volumineux endométriome ovarien potentiellement compressif de la veine iliaque. La patiente avait arrêté de fumer 2 ans auparavant et elle n'a pas présenté de signes cliniques d'HSO. L'évolution clinique sous traitement adapté est favorable.

Accidents vasculaires cérébraux

- Un des AVC déclarés est survenu chez une patiente au décours du traitement hormonal substitutif en préparation du transfert d'un embryon congelé. L'IRM cérébrale met en évidence des lésions dans le territoire sylvien profond et superficiel ainsi que dans le territoire antérieur droit, associées à une occlusion complète de l'artère sylvienne droite dans sa portion M1. Au décours de l'évènement aigu, il persiste des séquelles motrices et sensitives ainsi qu'une dysarthrie et des troubles oculomoteurs. Les autres facteurs de risque thromboemboliques artériels associés sont l'âge de la patiente > 35 ans et un tabagisme actif. Dans les suites de cet évènement, une nouvelle fiche d'information des risques de l'AMP et notamment des interactions tabac et traitement hormonal a été mise en place.
- Une autre déclaration fait état de la survenue d'un infarctus sylvien superficiel droit chez une patiente à la suite d'une insémination artificielle intra-utérine. L'évolution clinique est favorable avec une récupération totale pour la patiente. Les bilans cardiologique et neurologique ont révélé la présence d'un Foramen ovale perméable avec un anévrysme du septum inter-atrial (ASIA). Cette pathologie expose à un sur risque d'AVC qui a probablement été augmenté par la stimulation de l'ovulation. Il n'y avait pas d'autres facteurs de risque chez cette patiente. Une prise en charge chirurgicale du foramen ovale et de l'ASIA a été prévue après l'accouchement.

Hématomes ovariens et saignements vaginaux

Quelques déclarations ont décrit des hématomes localisés de l'ovaire (sans hémopéritoine) et des épisodes de saignements vaginaux de faible gravité.

V.2.3.5 Autres effets indésirables

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

Tableaux AMPV7. Répartition des autres effets indésirables

MEDDRA_SOC	MEDDRA_PT_LLТ	Nombre de déclarations
Affections cardiaques	Réaction vagale	2
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention d'urine aiguë	1
Affections du système immunitaire	Allergie médicamenteuse	2
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	Grossesse de quadruplés	1
	Grossesse extra-utérine	1
	Eclampsie	2
Affections hépatobiliaires	Dysfonctionnement hépatique transitoire	1
	Hépatite aiguë	1
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Hématome du scrotum	1
	Lésion traumatique du plexus brachial	1
	Plaie du cul de sac de douglas	1
	Plaie vaginale	1
	Thrombose au site de perfusion	1
	Plaie vésicale	4
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Aggravation d'un trouble existant	1
	Intolérance médicamenteuse	1
	Réaction inflammatoire	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 :

- Décl 1 : au décours de l'éclampsie survenue en fin de grossesse, il a été découvert une cardiomyopathie suite à un l'œdème aigu pulmonaire (OAP) survenue pendant cet épisode ; il s'agissait d'une grossesse gémellaire.
- Décl. 2 : en post ponction la patiente a présenté des nausées importantes et un ictère; le bilan hépatocellulaire est très perturbé. Le diagnostic retenu est celui d'une hépatite auto immune (imagerie normale) post stimulation
- Décl.3 : apparition d'un hypogonadisme périphérique post-prélèvement chirurgical de sperme secondaire à un hématome post-chirurgical ; le patient était suivi pour azoospermie sécrétoire

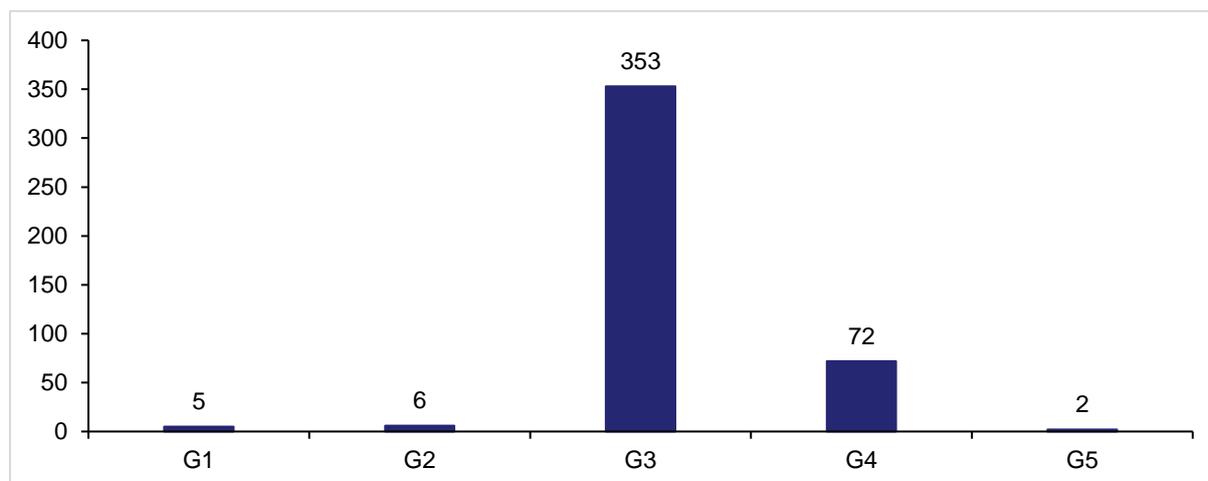
V.2.4 Gravité / Conséquences

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 2018 est présentée dans la figure AMPV8.

Figure AMPV8. Nombre de déclarations par niveau de gravité (G1 à G5) en 2018



En 2018, les effets indésirables graves (gravité G3 et au-delà) représentent 97,5% (n=427) 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'HSD avec hospitalisation qui sont déclarées et cotées avec une gravité G3.

La proportion des effets indésirables graves augmente régulièrement. Dans le tableau (AMPV8) ci-dessous sont reportées les conséquences observées pour les 438 effets indésirables déclarés en 2018.

Tableau AMPV8. Conséquences des effets indésirables chez les patients concernés (2018)

	Conséquences	
	N	Décès
Hospitalisation et mise en jeu du pronostic vital	21	0
Hospitalisation sans mise en jeu du pronostic vital	382	0
Aucune hospitalisation	15	0
Hospitalisation non renseignée	20	1
Total (événements chez le patient)	438	1

On constate que 92% des EI déclarés ont entraîné une hospitalisation.

Cette information n'a pas été transmise pour 5% des déclarations.

Parmi les EI ayant nécessité une hospitalisation, environ 5% (21/438) ont été déclarés comme pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

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 2018

PT/LLT	N*	Moyenne	Écart-type	Médiane
Syndrome d'hyperstimulation des ovaires	268	5,7	3,7	5
Hémopéritoine	49	3,3	2,1	3
Torsion annexielle	22	2,1	1	2
Abcès tubo-ovarien	6	6,3	3,3	6
Infection génitale	5	4,5	2,1	4,5
Abcès de l'ovaire	4	5	2	5
Plaie vésicale	4	3	1,4	3,5
Abcès pelvien	3	7	5,2	10
Chorioamnionite	3	6	5,7	6
Douleur pelvienne	3	1,7	0,6	2
Accident vasculaire cérébral ischémique	3	15	0	15
Pyosalpinx	3	4	4,4	2
Douleur pelvienne	2	3	0	3
Eclampsie	2	23	1,4	23
Embolie pulmonaire	2	NR		
Hématome de l'ovaire	2	3,5	0,7	3,5
Péritonite pelvienne	2	6,5	0,7	6,5
Réaction vagale	2	1	0	1
Rupture de kyste de l'ovaire	2	1	0	1
Thrombose de la veine jugulaire	2	4	0	4
Rétention d'urine aiguë	1	1	0	1
Endométrite	1	9	0	9
Épanchement du cul-de-sac de Douglas	1	2	0	2
Grossesse extra-utérine	1	NR		
Hépatite aiguë	1	NR		
Ischémie artérielle périphérique	1	6	0	6
Lésion traumatique du plexus brachial	1	2	0	2
Plaie du cul de sac de douglas	1	2	0	2
Pneumopathie infectieuse	1	3	0	3
Pyélonéphrite	1	4	0	4
Réaction inflammatoire	1	3	0	3
Saignement vaginal	1	1	0	1
Septicémie	1	4	0	4
Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible	1	12	0	12
Total	403			

* Nombre d'effets indésirables avec hospitalisation ** NR : non renseigné

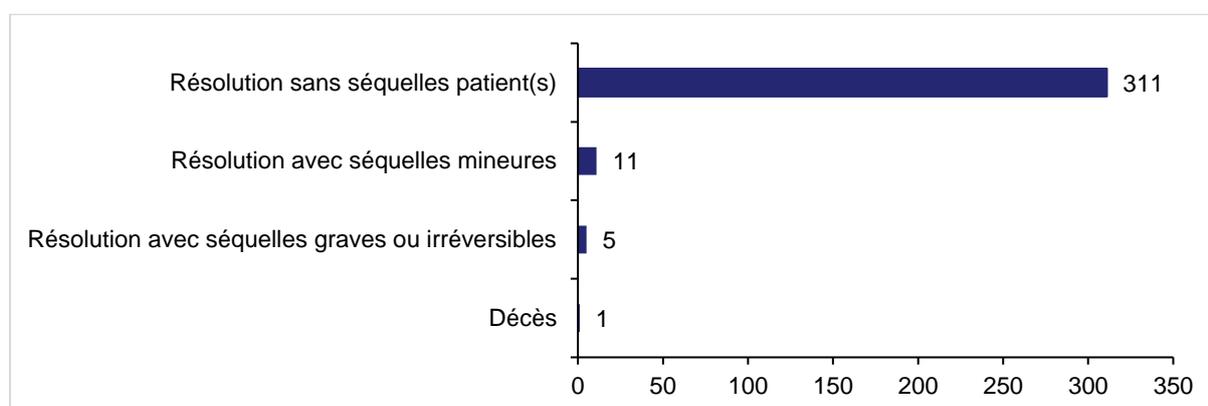
Parmi les 403 effets indésirables ayant entraînés une hospitalisation, la durée d'hospitalisation a été renseignée pour 367 déclarations. Pour l'ensemble des effets indésirables, la durée moyenne d'hospitalisation a été d'environ 5 jours avec une médiane à 4 jours.

Des hospitalisations longues ont été constatées pour les deux cas d'éclampsie (cf.chap V.2.3.5) qui ont duré respectivement 22 jours et 24 jours. Les durées moyennes d'hospitalisation les plus longues s'observent ensuite dans les cas d'accidents thromboemboliques et pour les complications infectieuses (Abscess tubo-ovarien, endométrite, péritonite pelvienne).

Parmi les 262 syndromes d'hyperstimulation ovarienne avec hospitalisation, 13 ont entraîné une hospitalisation d'une journée et 238 une hospitalisation de plus d'une journée. Pour 11 déclarations, la durée d'hospitalisation n'avait pas été renseignées. La durée d'hospitalisation la plus longue est de 28 jours et est survenue chez une patiente de 23 ans (SOPK) ayant développée, un syndrome d'hyperstimulation sévère.

L'évolution clinique finale des effets indésirables est présentée dans la figure AMPV9.

Figure AMPV9. Evolution clinique finale des effets indésirables en 2018



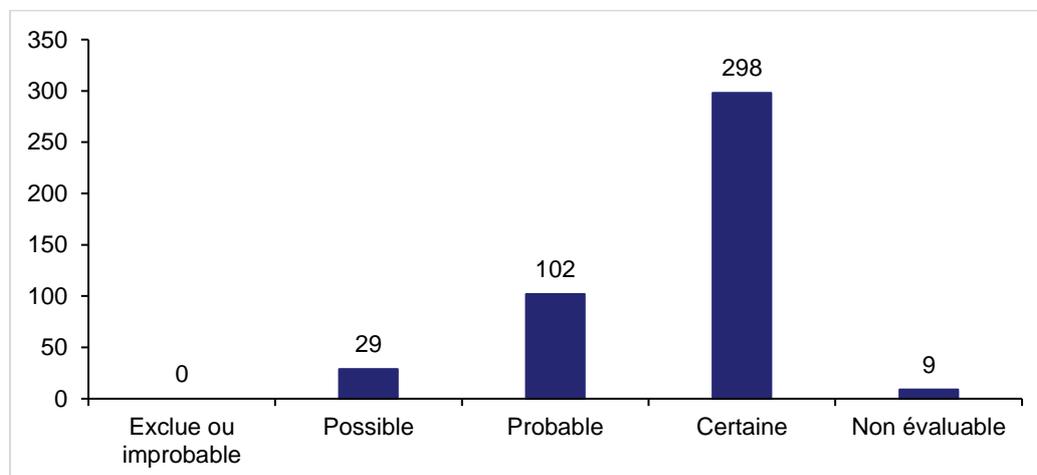
En 2018, pour 75% des déclarations, l'information concernant l'évolution clinique a été renseignée (328/438). En faisant l'hypothèse que les données non renseignées (n=110) signifient qu'il n'y a pas eu de séquelles, l'évolution a été favorable pour 96% des déclarations. Par ailleurs, 11 patientes ont eu une résolution avec des séquelles mineures, 5 patientes ont eu une résolution avec séquelles graves ou irréversibles et 1 patiente est décédée.

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 AMPV10.

Figure AMPV10. Répartition des effets indésirables selon le niveau d'imputabilité lié aux activités d'AMP en 2018 (n=438)



L'imputabilité des effets indésirables déclarés a été cotée le plus souvent comme certaine (67%) en raison d'un lien connu et clair entre l'activité d'AMP et la survenue de l'effet indésirable. Il s'agit principalement des cas de syndrome d'hyperstimulation ovarienne

Il convient de souligner que 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

En 2018, les mesures correctives mises en œuvre par le centre suite à un effet indésirable et renseignées dans les déclarations sont présentées dans le tableau AMPV10.

Tableaux AMPV10. Mesures correctives entreprises par le centre concernant les effets indésirables en 2018

Indicateurs	N
Mesures concernant le(s) patient(s) / couple(s)	354
Mesures concernant l'équipement, le matériel	3
Mesures concernant le système d'information	0
Mesures concernant les locaux	0
Mesures concernant le personnel	154
Mesures organisationnelles concernant le processus d'AMP	27
Autre(s)	20
Total	558
Nombre de centres	69
Nombre de déclarations	363

A la lecture des déclarations, des mesures correctives ont été mises en place par 69 centres d'AMP sur les 77 centres ayant déclarés un effet indésirable, ce qui représente 83% (363/438) des déclarations. Il s'agissait le plus souvent, dans 81% des déclarations, de mesures concernant le patient/couple. Ces mesures concernent principalement des mesures de prise en charge et non des mesures correctives. Dans 35% des déclarations, les centres ont mis en place des mesures concernant le personnel et dans 6% des cas, les centres ont mis en place des mesures de type organisationnelle concernant le processus. En 2018, les mesures concernant le patient/couple et les mesures concernant le personnel n'avaient pas été comptabilisées il n'y avait donc que 5% des déclarations d'effets indésirables pour lesquelles des actions correctives avaient été mises en place.

➤ **Rapport d'activité annuel remplis par les CLA**

Depuis la publication du décret 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif aux disposition de biovigilance et d'AMP vigilance, le correspondant local d'AMP vigilance doit adresser à l'agence de la biomédecine un rapport d'activité annuel dans lequel il rapporte notamment les mesures correctives mises en place à l'issue de la survenue d'évènements de vigilance dans son centre. (art R.2142-47 9°).

Ainsi, si relativement peu de mesures correctives sont rapportées dans les déclarations, dans les rapports annuels d'AMP vigilance transmis par les CLA, on note une réflexion plus globale sur la prévention de la récurrence des effets indésirables avec 47 centres qui ont mis en place des mesures de gestion de risques *a posteriori* de la survenue d'évènement d'AMP vigilance. Ces mesures ont majoritairement fait suite à des auto-inspections, mais également à des revues de morbi-mortalité, des audits, des staffs de service ou encore des CREX (Comités de Retour d'EXpérience).

Ces actions sont renseignées dans le tableau AMPV10bis.

Tableaux AMPV10bis. Mesures correctives et préventives entreprises par les centres d'après les rapports d'activité d'AMP vigilance par centre concernant les effets indésirables en 2018

Indicateurs	N (%)
Mesures concernant le(s) patient(s) / couple(s)	36 (33,3)
Mesures concernant l'équipement, le matériel	5 (4,6)
Mesures concernant le système d'information	6 (5,6)
Mesures concernant les locaux	0 (0)
Mesures concernant le personnel	34 (31,5)
Mesures organisationnelles concernant le processus d'AMP	25 (23,1)
Autre(s)	2 (1,9)
Total	108 (100)
Nombre de centres	47

Ces actions concernent principalement les 3 effets indésirables les plus fréquemment déclarés : les syndromes d'hyperstimulation ovarienne (50,0%), les hémopéritoïnes (18,8%) et les infections post-ponction (15,6%).

Pour la prévention des syndromes d'hyperstimulation ovarienne, les centres indiquent avoir recours aux protocoles suivants : utilisation d'un protocole antagoniste, déclenchement par un agoniste type Décapeptyl (triptoréline) et systématisation de la procédure « Freeze All ».

A titre d'exemple, voici certains protocoles mis en place par différents centres :

- Procédure de « Freeze All » si taux d'estradiol > à 4000 pg/ml au déclenchement et/ou si plus de 15 ovocytes ponctionnés ;
- Déclenchement au Décapeptyl (triptoréline) et procédure « Freeze All » si patiente avec un syndrome des ovaires polykystiques ou si hyper-réponse ;
- Déclenchement avec agoniste si FSH > 2500 pg/ml ou si 15 à 20 follicules sur nouvelle tentative ;
- Mise en place d'un protocole antagoniste, déclenchement avec un agoniste type Décapeptyl 0,2 mg et recours au « Freeze All » si patiente répondant aux critères suivants : AMH > 5 ng/ml dans le bilan biologique, nombre de follicules matures recrutés > 20 sur l'échographie de monitoring, antécédents documentés d'HSO sévère et/ou taux d'oestradiolémie > 5000 pg/ml au déclenchement.

Pour la prévention et le diagnostic précoce des hémopéritoïnes, les centres ont mis en place les actions suivantes :

- Changement du matériel de ponction et analyse de la récurrence des évènements ;
- Surveillance et traçabilité des lots d'aiguilles utilisés et retrait du lot en cas de saignements anormaux ou de discordance entre le nombre d'ovocytes obtenus et attendus ;
- Mise en place de procédure de surveillance pour repérer rapidement un épanchement (attention particulières sur la présence de douleurs post-ponctions immédiates et surveillance de l'hémoglobine au moindre doute) ;
- Pour les patientes concernées, que la ponction soit faite sous anesthésie locale ou générale, et quel que soit l'état clinique, hospitalisation au minimum jusqu'à la fin d'après-midi versus 3h après le geste sous anesthésie locale ou 4-5h sous anesthésie générale et/ou hospitalisation la nuit suivant la ponction selon les recommandations de l'hématologue ou de l'anesthésiste.

Pour la prévention d'infection post-ponction, les centres ont mis en place les actions suivantes : procédure d'antibioprophylaxie en cas de risque infectieux et rappel de la procédure de décontamination vaginale pré-ponction.

Certaines déclarations d'effets indésirables d'AMP vigilance relèvent aussi d'une autre vigilance comme indiqué dans le tableau ci-dessous (AMPV11). -

Tableau AMPV11. Transmission d'une déclaration d'effet indésirable à une autre vigilance sanitaire en 2018

	Indicateurs	N
Signalement à une autre vigilance par le centre	Pharmacovigilance	54
	Hémovigilance	0
	Biovigilance	0
	Matérovigilance	2
	Réactovigilance	0
	Autres	46
	Total	152
	Nombre de centres	13
	Nombre de déclarations	64

En 2018, 35% des déclarations d'effets indésirables (152/438), ont fait l'objet d'un signalement à une autre vigilance, majoritairement la pharmacovigilance. Il s'agit surtout des déclarations concernant les HSO. On note que toutes les HSO ne sont pas déclarées en pharmacovigilance, il pourrait être intéressant de savoir quels sont les critères de déclarations, s'agit-il d'effets plus graves éventuellement. Il est possible par ailleurs que ce double circuit reste complexe et contraignant pour le déclarant et soit un frein à la double déclaration.

V.2.7 Evénement donneur

Parmi les 438 effets indésirables, 2 déclarations concernaient des donneuses d'ovocytes. Il s'agissait de 2 hémopéritoines dans les suites d'une ponction d'ovocyte chez une donneuse, 1 hémopéritoine associé à une hyperstimulation. Suite à ces effets, le questionnaire dans le cadre de l'enquête sur les hémopéritoines a été envoyé au centre.

Le taux d'effets indésirables chez les donneuses d'ovocytes observé en 2018 rapporté à l'activité 2017 est de 0,17%, ce qui reste comparable aux données de la littérature scientifique.

V.3 Incidents

V.3.1 Chiffres clés

Parmi les 568 déclarations d'événements indésirables, l'Agence a reçu 131 déclarations d'incidents, ce qui représente une augmentation d'environ 30% du nombre d'incidents déclarés par rapport à 2017. La part des incidents représente, comme les années précédentes, environ 20-25 % de l'ensemble des déclarations.

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

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.

Du fait de ces nouvelles définitions dans le décret de novembre 2016, moins de déclarations d'incidents auraient dû être reçues. Cependant, l'outil AMP Vigie, avant la mise en place de la nouvelle version, permettait encore jusqu'en octobre 2018 la saisie de tous les types d'incidents et donc les incidents non graves (G1 et G2) ont encore été enregistrés. En 2018, 69 incidents ont été qualifiés de « non graves ».

V.3.2 Répartition des incidents par étape du processus

En 2017, un nouveau thesaurus a été élaboré en se basant sur les étapes de survenue de l'incident (cf. Annexe III). 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 l'étape à laquelle des actions correctives doivent être mises en place.

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) :
préparation clinique, mise à disposition, acte d'AMP (insémination, transfert...)

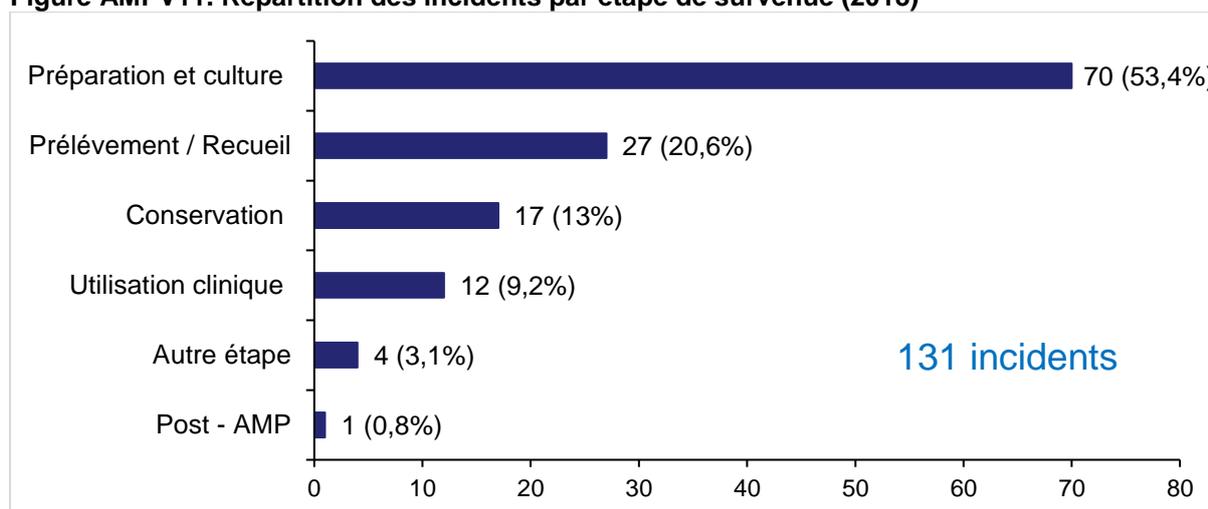
5/ Etape post-AMP

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 AMPV11 ci-après.

Figure AMPV11. Répartition des incidents par étape de survenue (2018)



L'analyse par étape montre que les 3 processus qui apparaissent comme les plus à risques d'incidents sont la préparation et la culture des gamètes/embryons (53% des incidents), le recueil / prélèvement des gamètes (20% des incidents) et la conservation (13%).

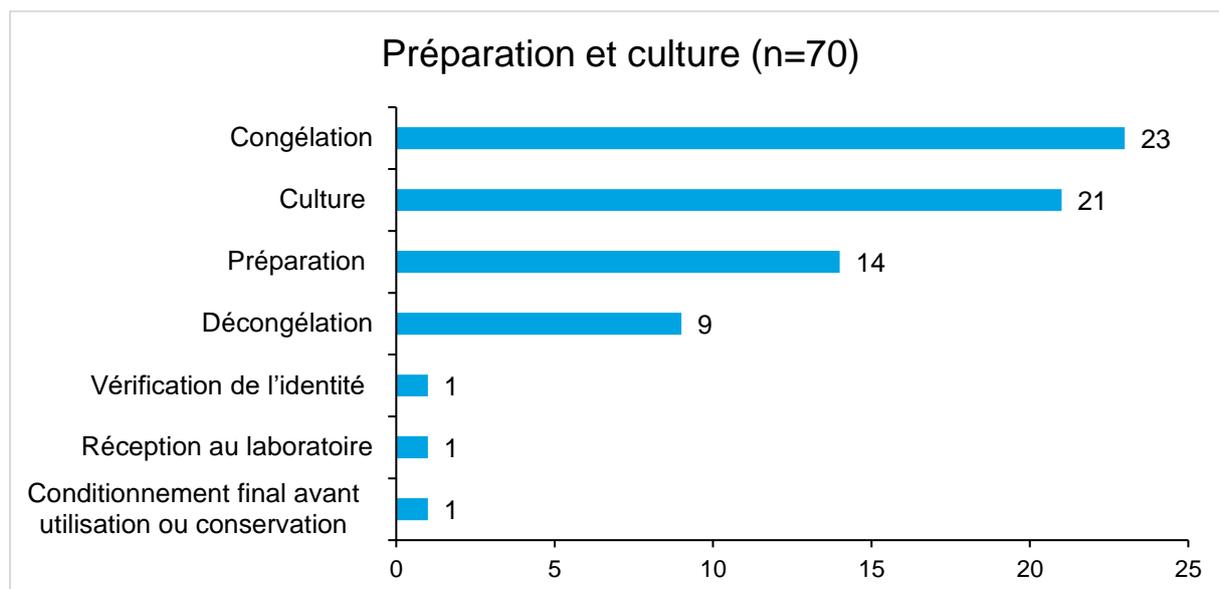
En 2018, les incidents survenant lors de la préparation et de la culture représentent une part un peu plus importante des déclarations d'incidents qu'en 2017 (45% en 2017 vs 53% en 2018) et l'étape de Prélèvement / Recueil une part un peu moins importante (23% en 2017 vs 20% en 2018). Concernant l'étape « Utilisation clinique », on observe une baisse du nombre de déclarations qui représente en 2018 que 9,2 % des incidents (versus 17.3% en 2017).

Une analyse plus détaillée est présentée par la suite dans les figures AMPV12 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 AMPV12. Répartition des incidents pour l'étape de préparation et de culture



En 2018, les incidents au cours de la préparation des gamètes et de la culture des embryons, représentent plus de la moitié des déclarations d'incidents (53,4%).

Le nombre de déclarations concernant les étapes de congélation et de décongélation a augmenté passant de 14 déclarations en 2017 à 32 déclarations en 2018, ce qui représente 46% des incidents de préparation / culture en 2018. Cette augmentation est possiblement corrélée à la sensibilisation faite avec la publication du guide sur la gestion des salles de cryoconservation en juin 2018. Il est à noter que l'élaboration de ce guide a été initiée dans les suites de déclarations relatives à des incidents de cryoconservation.

Concernant les problématiques d'identification, certaines déclarations seront détaillées dans le chapitre V.3.5

A l'étape de **réception des gamètes au laboratoire**, seul un incident a été déclaré et concernait le dérèglement de la température du bloc chauffant du portoir contenant les tubes de ponction venant du bloc (température > 50°C). Les ovocytes ont été utilisés mais la tentative n'a pas abouti (ovocytes altérés et non fécondés). L'hypothèse la plus probable évoquée par le déclarant est le dérèglement involontaire de l'appareil suite à un faux mouvement d'une personne du service. Le centre a fait un rappel à la vigilance des personnes impliquées dans la manipulation de cet appareil et a mis en place une sonde de température à côté de l'appareil pour tester la température avant réception des échantillons.

A l'étape de **préparation des gamètes, embryons, tissus germinaux** (n=14), il s'agit essentiellement de maladresses lors de manipulations de type chutes ou destructions accidentelles de boîtes de culture (ex : boîte de culture jetée par erreur, oubli d'injection d'une boîte d'ovocytes) ou liées à un environnement /matériel particulier (ex : choc contre la loupe sous la hotte) ou à des difficultés

techniques de manipulation (ex : perte d'embryons suite à la présence de nombreuses bulles d'air dans la goutte). D'autres déclarations ont concerné par exemple l'utilisation de sérum physiologique à la place d'eau stérile lors de la préparation de la boîte d'ICSI pour le test de gonflement hypo-osmotique ou la contamination manuportée d'un milieu de lavage spermatique.

A l'étape de **culture des gamètes, embryons, tissus germinaux** (n=21), les incidents sont répartis de la manière suivante :

- Pour environ 40 % de ces déclarations, il s'agit d'incidents en lien avec le matériel et notamment les incubateurs (cf. focus ci-dessous).
- Pour environ 40% de ces déclarations, les incidents sont relatifs à une contamination des cultures embryonnaires : 3 cas de contamination d'origine spermatique (*E.coli*), 2 cas d'origine vaginale (*C. albicans*, *Streptocoque B*), 1 cas d'origine manuportée (*S. epidermidis*), 1 cas d'origine environnemental (*C.parapsilosis*, *R.radiobacter*) et 1 cas d'origine inconnue.
- Quelques déclarations concernent des pertes d'embryons / gamètes par maladresse ou non-respect des procédures (ex : oubli de recouvrir d'huile la boîte de micro-injection, renversement de la boîte de culture des embryons lors de sa manipulation sur la paillasse chauffante). Parmi ces déclarations, un cas concernait la confusion entre 2 boîtes de milieux de culture (une destinée à la culture post ICSI préparée la veille et une destinée au test de pH avec du milieu incubé depuis une dizaine de jours) avec comme conséquence un développement anormal des zygotes. Une sensibilisation du personnel a été faite et la procédure a été modifiée en y ajoutant l'apposition de gommettes autocollantes sur les boîtes de contrôle du pH.

En 2018, il a été déclaré huit incidents impliquant des incubateurs. Ces événements n'ont pas tous eu de graves conséquences cependant ils ont permis de mettre en évidence la criticité représentée par ce matériel qu'il s'agisse de la rupture d'approvisionnement en gaz, de pannes d'électricité, de dysfonctionnement du matériel en tant que tel (sonde, ...) ou bien du non report de l'alarme en cas de déclenchement de celle-ci. Les causes de ces incidents sont très variables, à ce jour, nous n'avons pas encore reçu tous les résultats des enquêtes et le détail des mesures correctives mises en place. Les différentes déclarations sont résumées ci-dessous :

1	Défaut de câblage électrique entraînant une mise en route inopinée des systèmes d'arrêt des flux d'alimentation. Incubateur retrouvé à 33° au lieu de 37°. Les deux embryons et les 15 ovocytes contenus dans l'incubateur incriminé ont pu être transférés dans un autre incubateur et leur évolution a été satisfaisante.
2	Panne électrique sur un incubateur dont la date de service est récente. Aucun impact car le report d'alarme a immédiatement alerté le personnel qui a transféré les boîtes dans d'autres incubateurs.
3	Un tuyau alimentant l'incubateur est retrouvé débranché en début de weekend sans cause identifiée et avec absence de report d'alarme sur ce matériel. L'incubateur est, à nouveau, retrouvé en alarme et le tuyau débranché le dimanche matin par la biologiste de garde. Ces 2 événements étaient sans conséquences car l'incubateur était vide. Au retour du weekend, tous les incubateurs sont trouvés en alarme, la coupure d'approvisionnement en CO2 a eu lieu le dimanche vers 18h d'après l'heure de déclenchement de l'alarme sur les incubateurs. La

	télémetrie était a priori défaillante chez le fournisseur et aucun report de niveau n'était accessible par l'établissement. Un CREX est en cours et les conclusions n'ont pas encore été transmises.
4	Dans les suites du précédent évènement, tous les incubateurs sont retrouvés à nouveau en alarme du fait d'une nouvelle rupture d'approvisionnement en CO2. Les 2 rampes de CO2 du local des gaz étaient vides. Le taux de CO2 dans l'incubateur est passé en-dessous de 5,5% pendant environ 1h30. Aucun impact n'a été constaté sur les cultures : fécondations normales, taux de clivage satisfaisant, bonne qualité embryonnaire, transferts et congélations réalisés.
5	Mise en évidence d'un compartiment défectueux d'un incubateur entraînant la destruction des embryons (embryons retrouvés « brulés »). L'incubateur hors service est signalé comme « inutilisable » par un post-it ; celui-ci n'est pas vu et l'incubateur est réutilisé, deux embryons sont à nouveau retrouvés « brulés ». Cette étuve compartimentée a été reprise par le fournisseur et remplacée par une autre. L'expertise du fabricant a conclu que les charnières de certains compartiments n'étaient pas correctement réglées pour permettre à ces compartiments de se fermer complètement et l'alarme d'ouverture de compartiment ne suffisait pas pour le détecter.
6	Après l'envoi pour étalonnage de la sonde à CO2 d'une étuve de culture en tri gaz, le taux de CO2 est suivi grâce à l'affichage du CO2 sur la porte de l'étuve (les relevés de CO2 et de température ne montraient pas de dérive). Au retour de la sonde principale, il est constaté un taux de CO2 = 9,5 % (consigne à 6% et indication/mesure en façade à 6%), la sonde interne de l'étuve était mal calibrée. Le transfert a pu être effectué et suivi d'une grossesse L'achat d'un pH mètre est prévu afin de surveiller les pH des milieux de culture.
7	Défaut de fermeture de la porte intérieure d'un incubateur de culture embryonnaire (verrou non poussé au maximum) qui n'a pu être palliée par l'alarme incubateur (T° et CO2) du fait de l'absence de report d'alarme. L'incubateur s'est arrêté, plus d'injection de CO2 et plus de maintien de la température. Le lendemain matin, il est constaté que le taux de CO2 est à 0% et la température à 28°C. Mise en place d'une astreinte opérationnelle avec report d'alarme en dehors des heures d'ouverture du laboratoire sur le téléphone d'un biologiste d'astreinte.
8	Absence de clivage des embryons et découverte d'un taux de CO2 affiché par la sonde à 22,6%, malgré une cible à 6%. Le logiciel de l'incubateur n'était pas en mesure de détecter ce type d'anomalie. Par conséquent aucune alarme ne s'est déclenchée (ni sonore ni visuelle).

A l'étape du **conditionnement final**, un seul incident a été signalé. Il s'agissait d'une erreur d'identification des paillettes d'embryons entraînant leur destruction par mesure de précaution (couleur de jonc de paille et nom de la patiente corrects mais n° identique à celui utilisé pour la congélation des embryons d'un couple n°2). La procédure de congélation a été modifiée avec mise en place d'un double contrôle de l'identification des paillettes (nom, prénom du couple, couleur de jonc et numéro attribué) avant démarrage de la technique et rangement de la cuve.

L'étape de congélation concerne plus de 30 % des incidents de préparation (n=23), c'est-à-dire 2 fois plus qu'en 2017. Il s'agit, par exemple, du type d'incidents suivants :

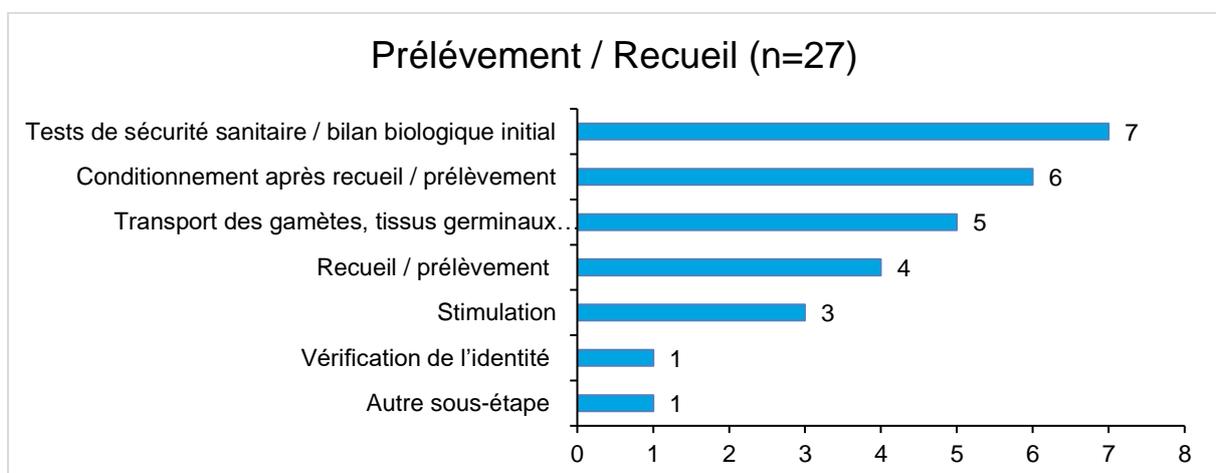
- Erreur d'embryon à congeler : inversion entre le numéro d'embryon et le numéro de boîte, erreur sur l'embryon à transférer entre deux puits pour un même couple, inversion d'embryons à congeler entre 2 couples ;
- Boîtes d'embryons jetées par erreur : oubli de vérification du nombre d'embryons à congeler, information sur le nombre d'embryons à congeler non vue car écrit sur le verso de la feuille de

- paillasse ;
- Congélation dans une même paillette de 2 embryons au lieu d'un seul ;
 - Erreur dans le registre du nombre de paillettes conservées ;
 - Erreur de réactif pour le milieu de congélation : utilisation d'un kit de dévitrification au lieu du kit de vitrification ;
 - Possible défaut matériel : stripper défectueux, arrêt de descente en température lors d'une congélation lente d'embryons en lien avec la formation d'un cristal de glace ou arrêt de la mise en pression de la pompe.

Parmi les incidents survenus à l'étape de congélation, un cas d'erreur d'identification des paillettes nous a été déclaré. A la décongélation embryonnaire, il a été découvert une erreur d'étiquetage sur des paillettes ou apparaissait le nom de la patiente d'un couple associé au nom du patient d'un autre couple qui avait eu une congélation d'embryons le même jour. Le transfert a été annulé et les paillettes ont été détruites. L'origine de cette erreur provient de l'effacement incomplet des identités du couple précédent lors de la saisie des identités du couple suivant lors de l'impression de l'étiquette. Le centre a modifié ses procédures : après chaque impression d'étiquettes de congélation pour un couple, le logiciel de l'imprimante doit être déconnecté afin que pour le couple suivant la zone de saisie de l'identité soit vierge.

A l'étape de **décongélation** (n=9), les incidents déclarés concernent essentiellement des décongélation inappropriées suite à un défaut de communication entre le service clinique et le laboratoire (ex : discordance sur le programme de TEC, oubli d'information de l'équipe biologique d'AMP de l'hospitalisation d'une patiente, boîtes d'embryons décongelés jetées par erreur, pertes d'embryons par maladresse technique (ex : choc entre le cône de la pipette et le rebord de la boîte, bout de paillette cassée à la sortie de l'azote lors d'un réchauffement d'une paillette d'un embryon vitrifié, perte dans le cône de la pipette).

Figure AMPV13. Répartition des incidents pour l'étape de prélèvement / recueil



En 2018, les incidents au cours du prélèvement / recueil représentent environ 20 % des déclarations d'incidents. A l'étape du prélèvement, les sous-étapes identifiées comme les plus à risque d'incident sont les tests de sécurité sanitaire / bilan biologique, le conditionnement et le transport qui représentent respectivement 26%, 22% et 19% des incidents relatifs au prélèvement.

La répartition de ces incidents en 2018 est très différente par rapport à 2017. En effet, en 2017, les 2 étapes le plus à risque d'incidents étaient la stimulation (9/23) et le prélèvement (7/23).

Les incidents relatifs aux **tests de sécurité sanitaire et bilan biologique** ont concerné 7 déclarations. Il s'agit principalement de retours d'une zone d'endémie Zika non signalé volontairement par le couple ou d'un oubli d'information par l'équipe médicale sur la nécessité de signaler un voyage en zone d'endémie, de l'oubli de rappeler au couple de faire les sérologies avant la ponction.

Parmi ces déclarations, un cas concernait la découverte d'une sérologie Hépatite C positive après un prélèvement chirurgical de sperme. La veille du geste, lors de la validation du dossier, l'équipe d'AMP avait constaté l'absence des sérologies et avait proposé leur réalisation le jour même. Le patient avait refusé et affirmé que celles-ci avaient été réalisées dans son laboratoire de ville. Les résultats ont été réceptionnés en cours d'intervention et l'équipe a découvert que les sérologies réalisées n'étaient pas celles demandées et obligatoires pour le prélèvement. Finalement, alors que le prélèvement est en cours, les tests ont été refaits et traités en urgence. Le prélèvement de spermatozoïdes a été technique et mis en quarantaine. Il s'est avéré que le patient présentait une sérologie positive pour l'hépatite C. Dans les suites de cet évènement, le centre d'AMP a revu la procédure de prise en charge des patients en indiquant que l'ensemble des résultats devait être connu (résultats écrits et validés) avant la réalisation des actes d'AMP, conformément aux règles de bonnes pratiques en AMP.

L'Agence a reçu deux déclarations relatives à un défaut de sensibilité du réactif d'amplification génique du VIH-1. Il s'agit de déclarations en lien avec l'information qu'avait reçu l'Agence en août 2017 relative à un défaut de qualité portant sur plusieurs lots d'un réactif d'amplification génique du VIH-1 engendrant un risque de résultat faussement négatif. Les contrôles réalisés sur les échantillothèques ont confirmé les négativités initiales mais ce sujet a illustré la relative difficulté à procéder à de nouveaux tests.

Les incidents lors de la **stimulation** (3/27) correspondaient à des erreurs de déclenchement, notamment à une erreur de reconstitution du médicament, une erreur d'injection ou une erreur dans l'heure du déclenchement, entraînant souvent des ponctions blanches sans effet indésirable associé.

A l'étape de **recueil / prélèvement**, 4 incidents ont été déclarés. Les déclarations font état de défauts de matériel (pompe d'aspiration défectueuse en cours de ponction, tube de liquide folliculaire cassé...) et de problématique de communication (prise d'acide acétylsalicylique avant la ponction chez une patiente alors que la prescription était faite pour une prise après le transfert embryonnaire, la patiente a présenté un hémopéritoine dans les suites de sa ponction).

Six incidents concernaient **l'étape du conditionnement**. Il s'agit principalement d'erreur ou d'absence d'identification des tubes de ponction (ex : étiquetage au nom de la patiente précédente, absence d'étiquetage) (cf. chapitre V.3.5). Deux déclarations signalaient la perte de liquide folliculaire : du fait d'une seringue de ponction trop remplie, du fait de l'oubli de la seringue dans l'étuve du bloc.

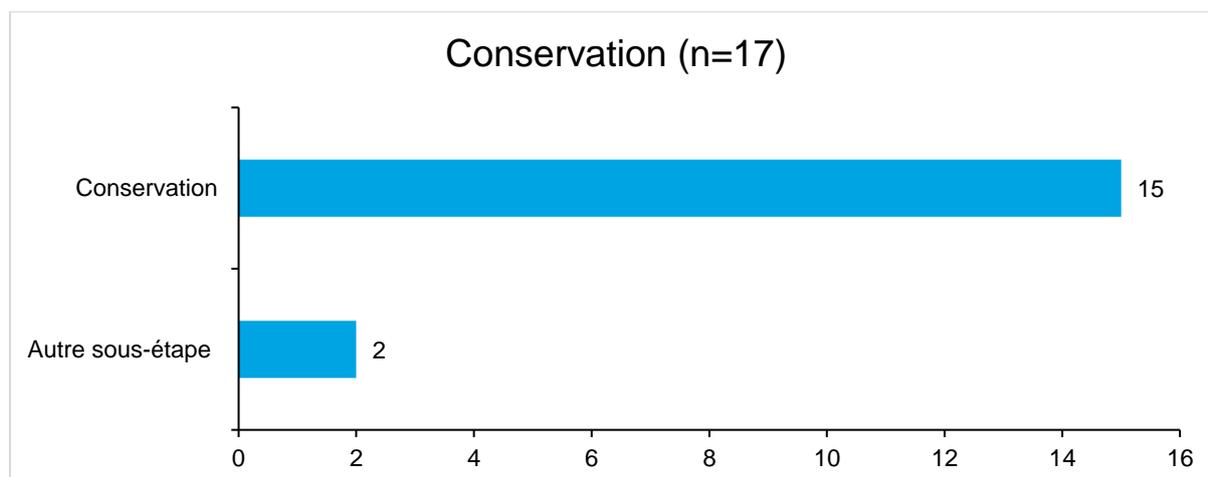
A l'étape du **transport**, 5 incidents ont été déclarés. Il s'agit pour 3 d'entre eux d'incidents impliquant la mallette thermostatée de transport entre le bloc opératoire et le laboratoire :

- Affichage d'une température erronée du fait d'un dysfonctionnement de la sonde (en position allongée) ;
- Consignes de température non respectées, la mallette a été mise en chauffe-rapide ;
- Dysfonctionnement du réglage de la température. Aucune fécondation n'a été constatée. Achat d'une nouvelle mallette avec affichage externe de la température et rédaction d'un nouveau mode opératoire.

Un autre incident relatif au transport concernait la mauvaise conservation d'une préparation de sperme sur le trajet laboratoire – cabinet du gynécologue. La patiente a transporté la boîte qui contenait la préparation de sperme pour l'insémination intra-utérine dans son sac à main contrairement aux recommandations qui lui avaient été données. La boîte et son contenu sont alors arrivés « froids » au cabinet du gynécologue. Une recommandation a été effectuée auprès du personnel les incitant à s'assurer de la bonne compréhension des consignes de transport données aux patientes.

A l'étape de **vérification de l'identité** du patient avant le prélèvement, il a été signalé une usurpation d'identité dans le cadre d'une autoconservation pour préservation de la fertilité qui a été découverte plusieurs années après lors des relances annuelles pour la conservation.

Figure AMPV14. Répartition des incidents pour l'étape de conservation



En 2018, 13% des incidents concernaient des problématiques relatives à la **conservation**.

Il s'agit principalement d'incidents concernant la gestion des paillettes cryoconservées et notamment la destruction de paillettes d'autoconservation de sperme alors que le patient avait stipulé le maintien de la conservation (informations discordantes entre les dossiers papier et informatique), de paillettes non retrouvées dans la cuve ou cassées au fond de la cuve, de paillettes tombées par terre au moment du rangement en cuve (désolidarisation de la pince en deux), de paillettes d'embryons retrouvées décongelées au sol.

Environ 25% des déclarations en lien avec la cryoconservation concernaient des incidents relatifs aux cuves tels que l'oubli de remplissage de containers de quarantaine, le remplissage trop rapide d'une cuve entraînant la perte de paillettes, la découverte de containers vides ou avec un niveau très bas d'azote (cf. description ci-après).

Une déclaration a signalé la découverte d'un niveau d'azote très bas dans une cuve au moment du remplissage manuel hebdomadaire (cuves d'azote datant de 1993). Cette cuve contenait 234 paillettes de spermatozoïdes concernant 12 patients dans le cadre d'une préservation de la fertilité.

Après investigations, il a été constaté que le remplissage manuel de cette cuve n'avait pas été réalisé pendant deux semaines de suite. Parmi les 12 patients, 4 patients « actifs » ont été identifiés, 7 patients « inactifs » (décédés ou souhaitant l'arrêt de la conservation) et 1 patient avec un stock de paillettes dans une autre cuve. Les tests de décongélation réalisés sur une paillette de chaque lot destiné à la destruction ont révélé une absence de mobilité et une viabilité entre 0-2%. Suite à cet incident, des mesures correctives ont été mises en place :

- La procédure de remplissage manuel des bonbonnes a été revue :
 - Instauration d'un jour et d'un horaire fixe pour le remplissage,
 - Vérification de la traçabilité d'exécution par un responsable.
- Achat d'une nouvelle cuve monitorée.
- Achat de dispositifs de monitoring du niveau d'azote et de report du signal d'alarme pour les cuves à remplissage manuel.

Une autre déclaration a fait état de la découverte d'une cuve retrouvée vide d'azote et contenant des paillettes de spermatozoïdes et d'ovocytes dans le cadre de la préservation de la fertilité (environ 500 patients). La cuve avait-été remplie 3 jours auparavant (selon la procédure habituelle). Il n'a été reporté aucune alarme, ni signe d'alerte avant la constatation de cet incident. Des mesures de transfert de ces échantillons ont immédiatement été prises afin de tenter de les récupérer. Des tests de viabilité ont pu être réalisés sur 5 prélèvements de spermatozoïdes et en moyenne ils ont retrouvé une mobilité à 1% [0-5] et une vitalité à 2.4% [0-6]. La cuve a été envoyée en expertise, les conclusions n'ont pas encore été reçues.

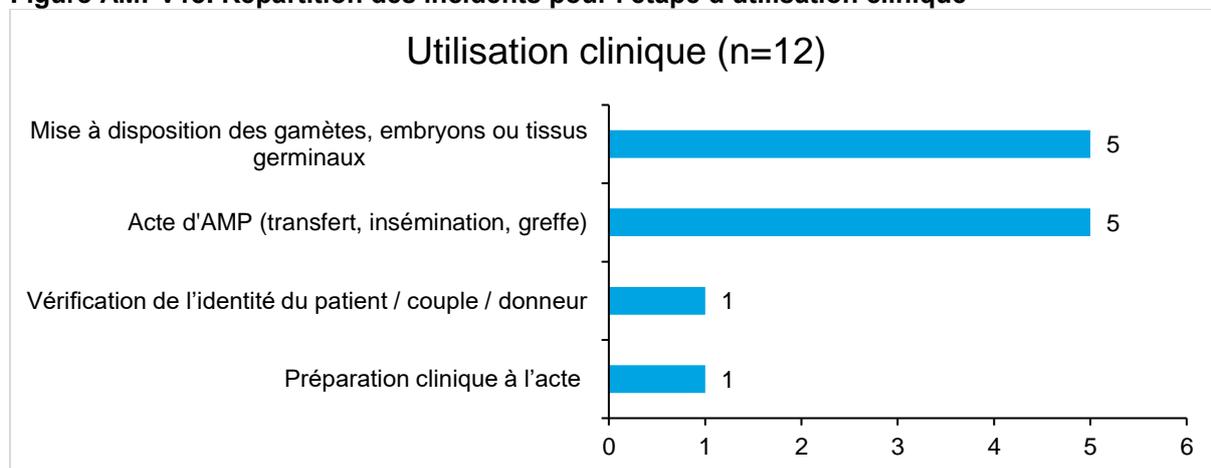
Le centre a mis en place de nombreuses mesures correctives :

- Augmentation du nombre de cuves et renouvellement du parc des cuves,
- Achat d'un système de surveillance en continu pour chaque cuve (détection de niveau haut et bas) avec report d'alarme,
- Création d'une deuxième salle de cryoconservation,

- Mise en place d'une astreinte spécifique médicale et technique,
- Dédoublage systématique des échantillons cryoconservés.

En 2016 et 2017, l'Agence avait initié un travail sur la sécurisation des salles de cryoconservation qui a mené à la rédaction d'un guide d'aide à la gestion d'une salle de cryoconservation publié en juin 2018.

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



En 2018, les incidents survenus au cours de **l'utilisation clinique** (transfert, insémination, greffe) représentent 9,2% des déclarations d'incidents.

L'acte d'AMP et la mise à disposition des gamètes, embryons et tissus germinaux sont les étapes qui semblent les plus à risque d'incidents parmi les étapes cliniques du processus. Il s'agit, par exemple, de la perte d'embryon lors d'un changement imprévu de cathéter, de la chute du cathéter dans un contexte de transfert difficile ou lorsqu'il est donné au clinicien.

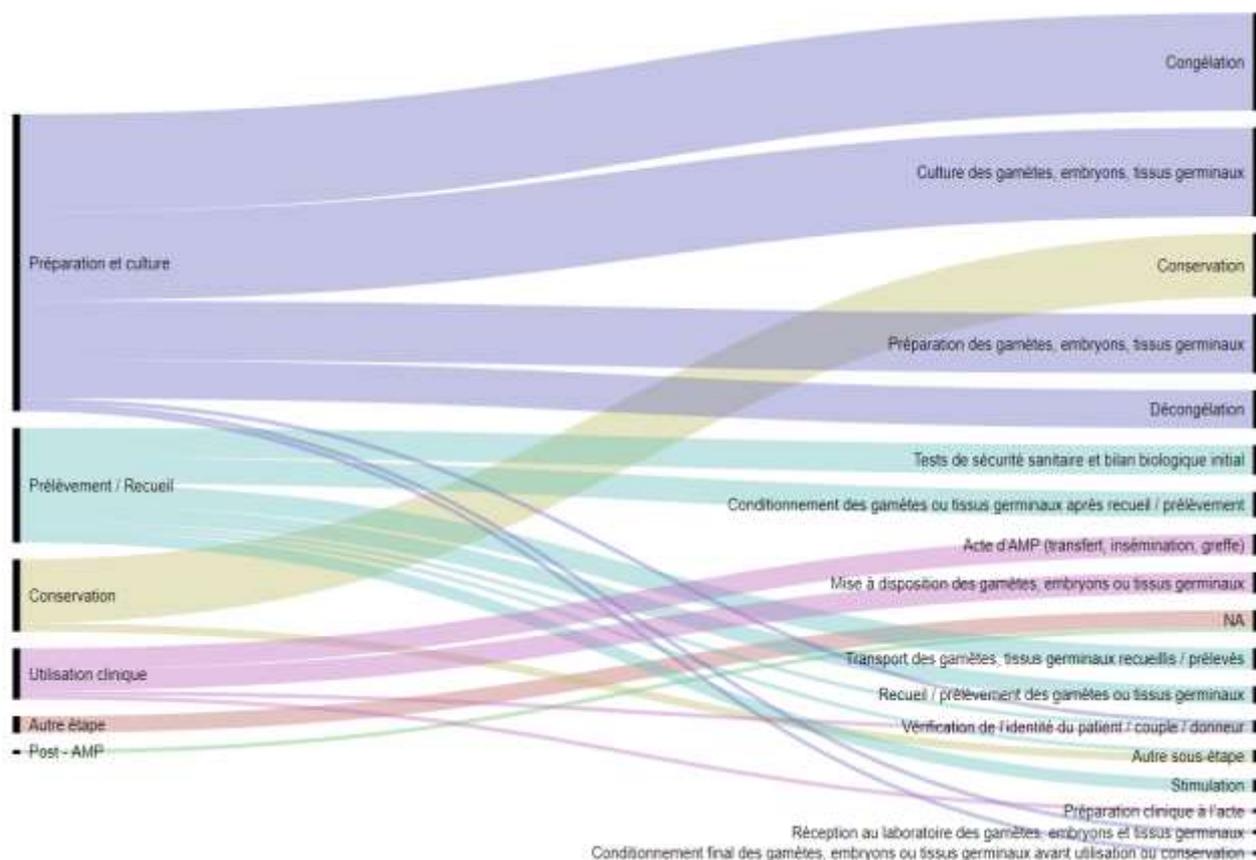
Une déclaration a signalé une augmentation du délai d'utilisation d'un embryon issu de DPI dans un contexte de transfert difficile ; le premier embryon paraissant finalement de qualité moindre, un autre embryon sain a été transféré. Une étude est en cours pour utiliser un chronomètre à chaque transfert et alerter le gynécologue du dépassement du temps imparti afin de récupérer l'embryon et le remettre dans l'incubateur le temps du passage du guide (pour les transferts difficiles).

Les déclarations relatives à l'identification et aux erreurs d'attribution qui ont été mises en évidence à cette étape seront détaillées dans le chapitre V.3.5.

Parmi les déclarations relatives à la vérification du dossier patient, il y avait un incident concernant une discordance dans le programme de décongélation des embryons; la patiente avait une muqueuse préparée pour un J5 mais l'embryon décongelé était un J3.

La figure AMPV16 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 AMPV16. Répartition des incidents selon l'étape et la sous-étape de survenue (2018)



Les 3 sous-étapes pour lesquelles il y a eu un nombre plus important d'incidents sont par ordre de fréquence décroissante :

- La congélation des gamètes, embryons, tissus germinaux
- La culture des gamètes, embryons, tissus germinaux
- La conservation des gamètes, embryons, tissus germinaux
-

En 2017, les incidents qui ont été déclarés concernaient principalement la préparation, la culture et la stimulation.

V.3.4 Répartition des incidents par cause

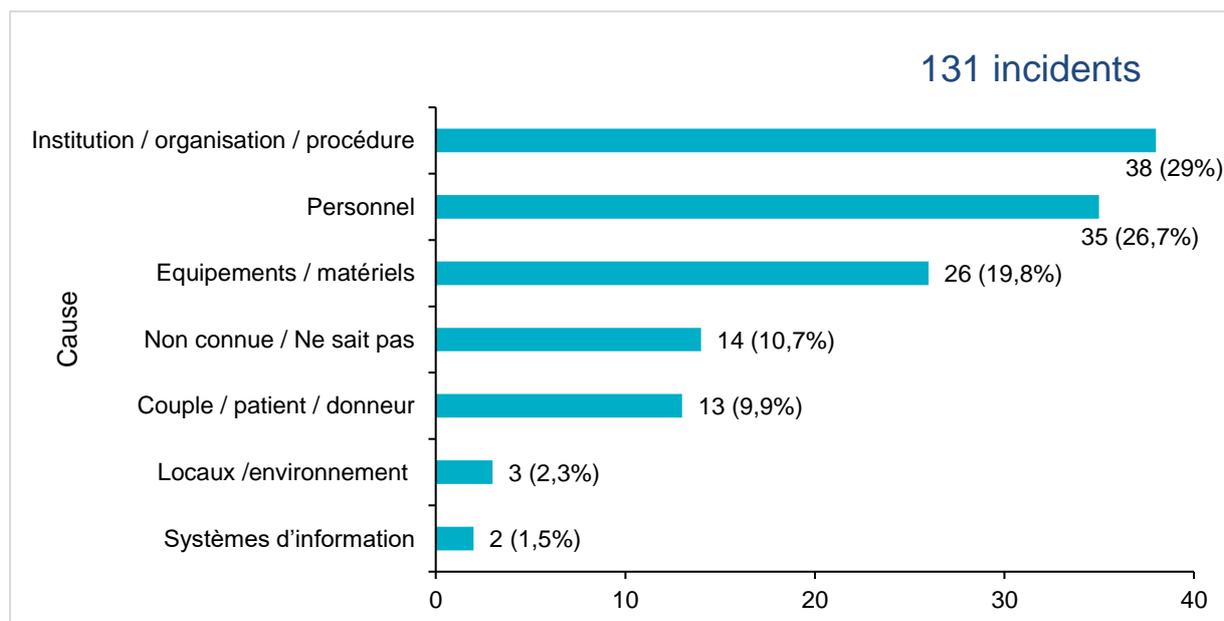
Un thesaurus des causes a été mis en place en 2017. Nous avons identifié 6 causes possibles à l'origine des incidents :

- 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.

Il s'agit d'un item qui peut être complété directement par le CLA lors de l'envoi des résultats de l'enquête (partie B) de sa déclaration. Il est proposé 3 zones de saisie ; en effet, on constate que l'origine d'un incident est le plus souvent multifactorielle.

La répartition des incidents déclarés en 2018 selon la cause principale de survenue est représentée à la figure AMPV17.

Figure AMPV17. Répartition des incidents selon la cause principale de survenue (2018)



On constate que ces incidents sont principalement reliés à un défaut d'organisation / procédure (29%), au personnel (maladresse, difficulté ou erreur liée à la gestuelle technique) (26,7%) et au matériel / équipement défectueux (19,8%).

Pour quelques déclarations, la cause de survenue était le « le couple ou le patient » (ex: erreur dans le traitement de stimulation, transport du sperme dans sac à main, voyage en zone Zika non signalé, contamination de culture d'origine spermatique, usurpation d'identité...).

Pour cette année, il n'a été retenu que les 2 premières causes renseignées ; le tableau AMPV12 représente les associations entre les causes principales et les causes secondaires.

Tableau AMPV12. Cause principale (cause 1) et causes associées (causes 2) des incidents (2018)

Cause 1	Cause 2	N
Couple / patient / donneur		13
	Institution / organisation / procédure	6
	Pas de cause 2	7
Equipements / matériels		26
	Couple / patient / donneur	1
	Locaux /environnement	1
	Systèmes d'information	1
	Personnel	2
	Institution / organisation / procédure	6
	Pas de cause 2	15
Institution / organisation / procédure		38
	Couple / patient / donneur	1
	Systèmes d'information	1
	Pas de cause 2	18
	Personnel	18
Locaux /environnement		3
	Personnel	1
	Equipements / matériels	1
	Pas de cause 2	1
Non connue / Ne sait pas		14
	Pas de cause 2	14
Personnel		35
	Equipements / matériels	2
	Couple / patient / donneur	4
	Pas de cause 2	11
	Institution / organisation / procédure	18
Systèmes d'information		2
	Pas de cause 2	2

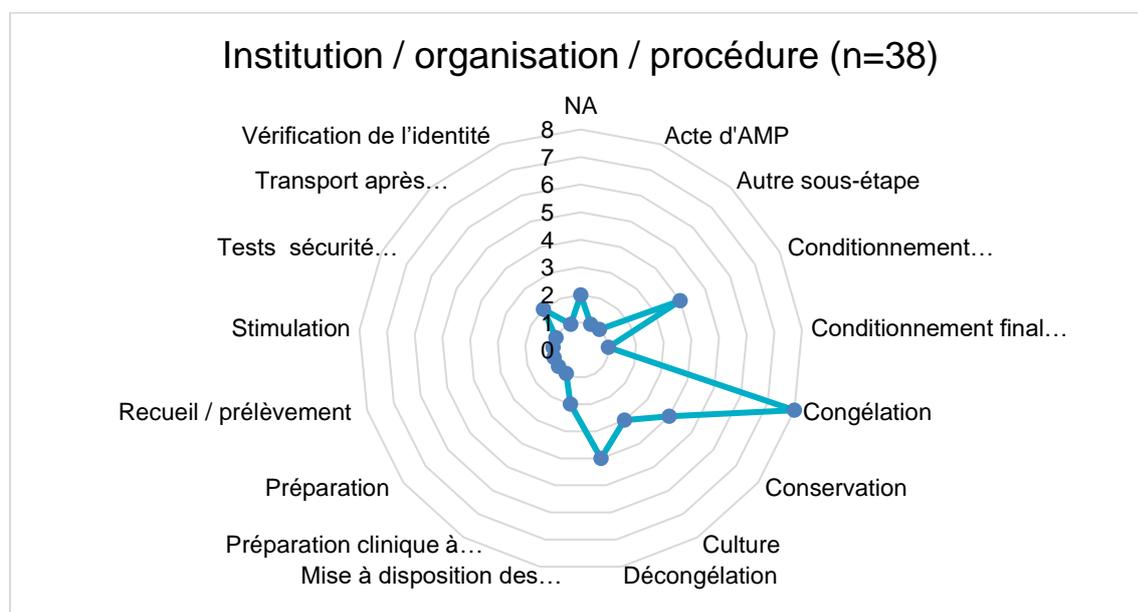
- Concernant les incidents liés au couple : dans presque la moitié des cas, cette 1^{ère} cause est associée avec la cause « Organisation / procédure ». Il s'agit essentiellement d'incident pour lesquels une l'information donnée aux couples par les professionnels aurait probablement dû être plus complète.
- Concernant les causes « Equipements / Matériels » : dans presque 60% des cas il s'agit de défaillance matériel seule (15/26) et pour le reste, d'incidents en lien avec l'organisation et le personnel.
- Concernant la cause « Institution / Organisation / Procédure » elle a été renseignée en cause « unique » dans 18 déclarations quand il s'agissait de cas pour lesquels il y avait un défaut de procédure ou une mauvaise communication entre les différents intervenants.
- Il est à noter que concernant la cause « Personnel », elle a été renseignée en « cause unique » dans 11 déclarations quand il s'agissait de cas de maladresse ou d'inattention mais pour lesquelles il n'y avait pas de surcharge de travail ou de sous-effectif identifié avec des procédures explicites en place.

- Dans 36 déclarations, ces 2 types de causes ont été associées quand il s'agissait en général de cas d'inattention avec un contexte de surcharge de travail identifié ou de procédure à améliorer.

La répartition des 3 causes principales les plus fréquentes selon les étapes du processus est représentée aux figures AMPV18 à AMPV20.

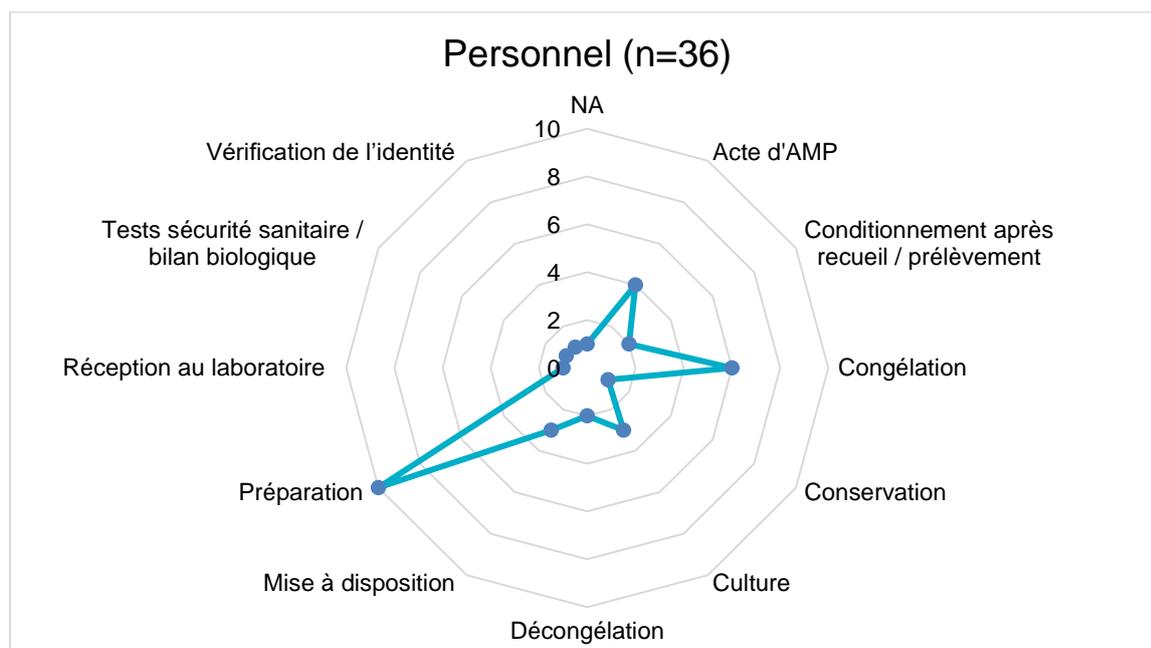
En 2018, les incidents ayant pour cause un dysfonctionnement dans l'organisation ou un défaut de procédure surviennent essentiellement sur les activités de congélation, de décongélation, de conservation et de conditionnement (cf. Figure AMPV18).

Figure AMPV18. Répartition des incidents relatifs à l'organisation / procédures selon les étapes du processus



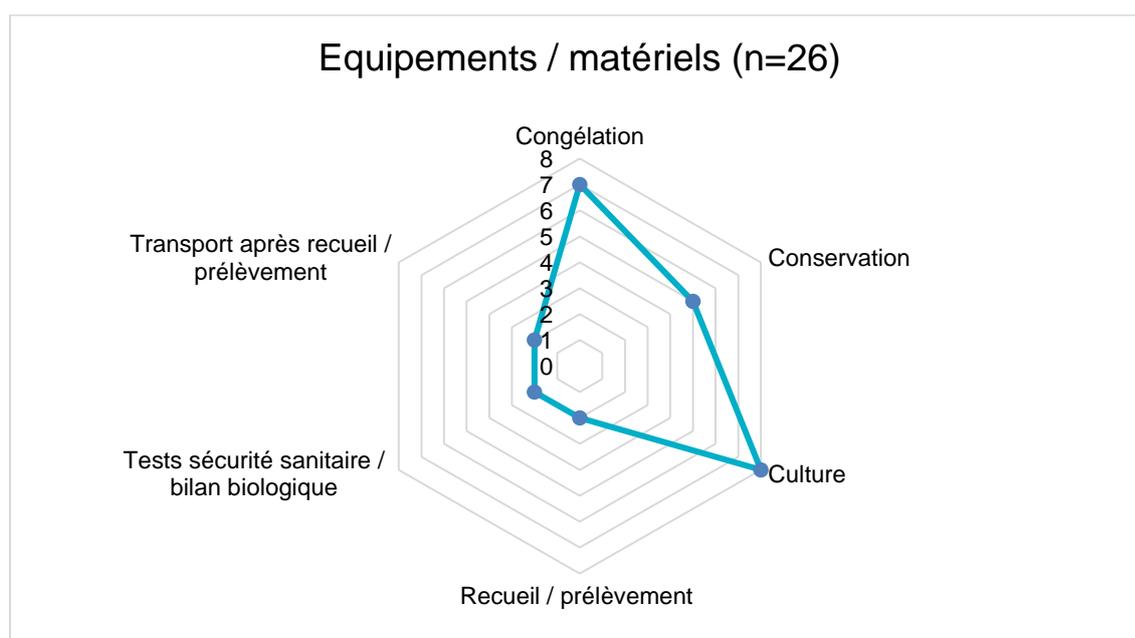
En 2018, les erreurs ou accidents liés au personnel concernent principalement la préparation des gamètes, la congélation et l'acte d'AMP (ponction, transfert, insémination). Il s'agit d'étapes pour lesquelles il y a de nombreuses manipulations par l'humain. Ces accidents peuvent s'expliquer par une technicité 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 et d'un défaut de procédure 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 (cf. Figure AMPV19).

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



Les causes « Equipements / Matériels » se retrouvent essentiellement au moment des étapes de la culture et de la congélation des gamètes et embryons. Ces étapes font intervenir des équipements, des incubateurs, des récipients cryogéniques, qui s'avèrent parfois vétustes ou insuffisamment sécurisés (cf. Figure AMPV20).

Figure AMPV20. Répartition des incidents relatifs à l'équipement / matériel selon les étapes du processus



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

En 2018, 14 erreurs d'identification ont été déclarées.

Ces déclarations concernaient dans presque la moitié des cas des erreurs d'étiquetage des tubes de liquides folliculaires / tubes de recueil de sperme / paillettes d'embryons. En 2018, un cas d'erreur d'attribution avéré a été déclaré. Ces événements sont détaillés ci-dessous :

1	Erreur d'étiquetage au bloc opératoire entraînant la destruction des tubes de ponction (1 tube sur 6 étiquetés au nom de la patiente précédente au bloc). Erreur d'inattention initiale ; pas de double vérification permettant de récupérer l'erreur. Rappel de la procédure au personnel du bloc opératoire.
2	Absence d'identification des seringues de recueil folliculaire au bloc opératoire. Rappel de la procédure au personnel du bloc opératoire.
3	Erreur d'identification des flacons de recueil folliculaire au bloc opératoire en lien avec un glissement des tâches du personnel. Rappel de la procédure au personnel du bloc opératoire.
4	Absence d'identification d'un des flacons de recueil folliculaire au bloc opératoire. Modification de la feuille de transmission entre le bloc opératoire et le laboratoire avec mention de la vérification de l'étiquetage des tubes par le médecin ponctionneur.
5	Absence d'étiquette d'identification d'une paillette de blastocyste vitrifié qui est retrouvée décollée dans la cuve d'azote (cf. description dans chapitre « Répartition des incidents pour l'étape de conservation »).
6	Erreur d'insémination lors de la micro-injection suite à un oubli de changement de boîte entre deux ICSI et donc utilisation d'une boîte qui contenait le sperme destiné à la patiente précédente. Erreur humaine de manipulation du fait d'un enchaînement trop rapide des actes techniques dans un contexte de surcharge de travail. Les embryons issus de cette insémination ont été détruits. Rappel de la procédure existante au personnel : toute boîte usagée retrouvée sur la paillasse doit être détruite après chaque geste technique. Modification de la procédure de préparation des boîtes de micro-injection : réalisation d'une trace sur la goutte de PVP attestant du dépôt et rajout du nom sur la tranche de la boîte de micro-injection.
7	Défaut de procédure d'identito-vigilance avec l'utilisation des noms d'usage et non de naissance au moment de la préparation du dossier. Deux embryons d'un couple A pour un couple B ont été décongelés par erreur. Le transfert d'embryons n'a pas été effectué car l'erreur a été constatée avant le transfert lors de l'enregistrement sur le logiciel métier. Les embryons ont été recongelés et décongelés pour le bon transfert pour le couple A. Une nouvelle formation sur l'identito-vigilance a été mise en place et la procédure d'identito-vigilance a été renforcée. Une demande d'achat d'un système informatisé d'identification a été faite.
8	Identification erronée de paillettes d'embryons (cf. paragraphe sur le conditionnement final)
9	Découverte lors de la décongélation d'une erreur d'étiquetage sur les paillettes où apparaît le nom de Mme associé au nom de l'homme d'un autre couple pour lequel il y a eu une congélation d'embryons le même jour (cf. paragraphe sur l'étape de congélation).
10	Doute sur une éventuelle erreur d'identification pour 2 blastocystes entre 2 couples au cours de la vitrification. Décision d'écarter les 3 embryons, destruction des embryons, pas

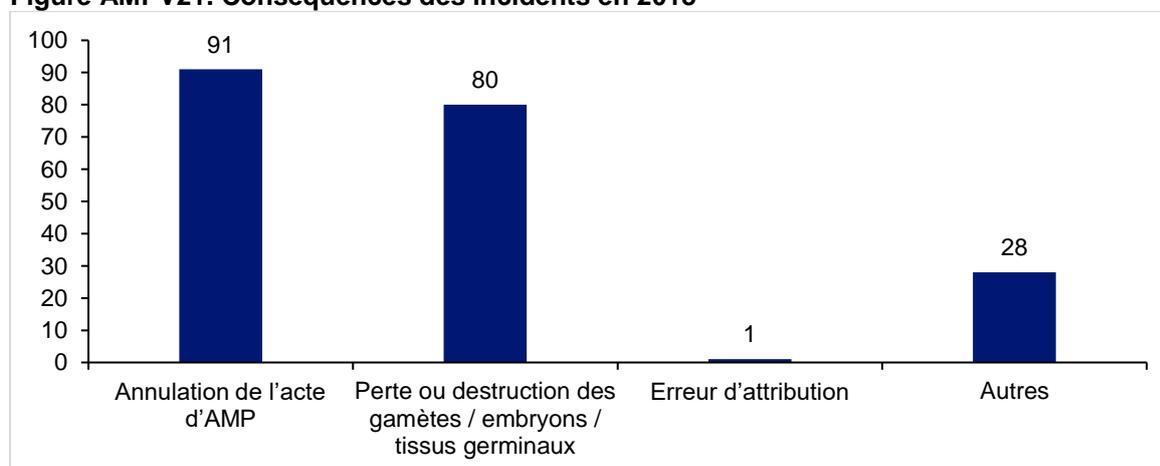
	de vitrification réalisée. Erreur humaine dans un contexte de surcharge de travail pour le personnel technique.
11	Au moment de l'étape de recueil des complexes cumulo-ovocytaires (CCO), suite à la découverte d'un nombre de CCO discordant par rapport au nombre de CCO attendus pour un couple 2, un CCO a été retrouvé dans le tube de liquide folliculaire de ce même couple. Ce CCO a été mis dans la boîte du couple 1 et non du couple 2. Il a été décidé de ne pas utiliser les ovocytes des deux couples. Une nouvelle tentative a été proposée à chacun des couples. Une demande d'un système informatisé d'identification a été faite et un audit a été programmé.
12	Erreur d'attribution d'embryon au moment du transfert. L'incident n'a pas été détecté malgré le contrôle des pièces d'identité du couple en salle de transfert, l'annonce erronée du nom du couple lors du passage du cathéter à l'équipe clinique (absence de réaction du couple et du clinicien). La patiente a reçu un traitement abortif médicamenteux le jour-même. L'autre couple n'a pas pu avoir de transfert et une nouvelle tentative a été programmée. Modification de la procédure de vérification de l'identité par étiquette sur cathéter contrôlé par le médecin avec la demande à la patiente de décliner son identité.
13	Doute sur une erreur d'attribution d'embryon suite à de multiples dysfonctionnements (trombone reliant les deux feuilles de paillasse de 2 couples, discordance du nombre d'embryons à congeler pour un couple, doute sur l'étiquetage des boîtes de transfert). Le doute a finalement pu être levé et il a pu être confirmé qu'il n'y avait pas eu d'erreur d'attribution avérée. Ce presque incident a permis de mettre en évidence de nombreuses défaillances organisationnelles et l'ensemble des procédures relatives à l'identification a été revu.
14	Usurpation d'identité découverte en 2017 (autoconservation de sperme en 2009 pour préservation de la fertilité) dans le cadre des relances annuelles.

En 2018, un travail a été initié sur l'élaboration d'un guide pour la réalisation d'une cartographie des risques en AMP. L'objectif de ce projet est de sensibiliser les professionnels de l'AMP à une méthode de gestion des risques *a priori* illustrée notamment à travers la thématique de l'identito-vigilance.

V.3.6 Conséquences

La répartition des différentes conséquences de ces incidents est présentée dans le figure AMPV21 ci-dessous.

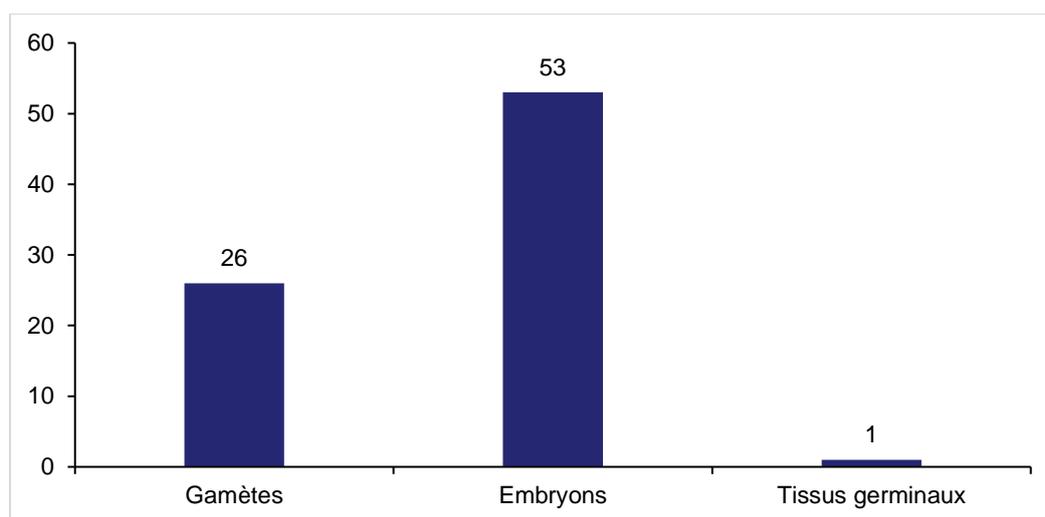
Figure AMPV21. Conséquences des incidents en 2018



En 2018, environ 70 % des incidents ont entraîné l'annulation d'un acte d'AMP et plus de 60 % ont entraîné une perte avérée des gamètes, embryons ou tissus germinaux.

La répartition de ces pertes par gamètes, embryons ou tissus germinaux est représenté à la figure AMPV22.

Figure AMPV22. Perte de gamètes, embryons, tissus germinaux avérée en 2018



En 2018, les pertes ont essentiellement concerné des embryons, ce qui est cohérent avec les incidents décrits précédemment qui étaient particulièrement nombreux au moment de la culture et de la congélation.

V.3.7 Actions entreprises par le centre

Le type de mesures correctives mises en place par le centre suite à la survenue d'un incident sont représentées dans le tableau AMPV13.

Tableau AMPV13. Mesures correctives entreprises par le centre concernant les incidents en 2018

Indicateurs	N
Mesures concernant le(s) patient(s) / couple(s)	52
Mesures concernant l'équipement, le matériel	13
Mesures concernant le système d'information	5
Mesures concernant les locaux	0
Mesures concernant le personnel	72
Mesures organisationnelles concernant le processus d'AMP	48
Autre(s)	27
Total	217
Nombre de centres	49
Nombre de déclarations	111

Quarante-neuf centres parmi les 51 qui ont déclaré un incident en AMP vigilance ont mis en place des actions correctives, et plus précisément 111 incidents sur les 131 déclarés ont entraîné des actions dans les suites de leur survenue.

Il s'agissait le plus souvent, dans 55% des déclarations, de mesures concernant des actions de sensibilisation et de formation du personnel (notamment rappel et explications des procédures).

Dans 40 % des cas, les centres ont mis en place des mesures de type organisationnelles avec modification des procédures et des mesures auprès des patients (information du patient / couple, ...).

En 2017, il n'y avait que 49 % des déclarations d'incidents pour lesquelles des actions correctives avaient été mises en place : il faut noter cependant, que les mesures concernant le personnel n'avaient pas été comptabilisées, ce qui expliquerait cette différence.

En comparaison, dans les rapports d'activité d'AMP vigilance par centre, 40 centres ont mis en place des mesures de gestion de risques *a posteriori* de la survenue d'incidents graves en AMP vigilance. Ces mesures ont été majoritairement mises en place suite à des auto-inspections, mais également suite à des CREX, des audits ou staffs de service.

Ces mesures sont renseignées dans le tableau AMPV13bis.

Tableau AMPV13bis. Mesures préventives et correctives entreprises par les centres rapportées dans les rapports d'activité d'AMP vigilance concernant les incidents en 2018

Indicateurs	N (%)
Mesures concernant le(s) patient(s) / couple(s)	9 (6,5%)
Mesures concernant l'équipement, le matériel	25 (18,1%)
Mesures concernant le système d'information	35 (25,4)
Mesures concernant les locaux	4 (2,9)
Mesures concernant le personnel	36 (26,1)
Mesures organisationnelles concernant le processus d'AMP	29 (21,0)
Autre(s)	0 (0,0)
Total	138 (100)
Nombre de centres	40

Ces mesures cibles principalement 3 causes d'incidents : liés à l'institution, l'organisation ou les procédures (37,3%), liés aux équipements ou au matériel (29,9%) et liés au personnel (19,4%).

Pour la prévention des incidents liés à l'institution, l'organisation ou les procédures, les centres ont mis en place les mesures suivantes : mise à jour et modification de différents protocoles, mise en place de la double vérification pour l'identito-vigilance dans certains centres.

Pour la prévention des incidents liés aux équipements ou au matériel, les centres ont mis en place les actions suivantes : mise en place d'une maintenance, renforcement du matériel, changement de fournisseur ou achat de nouveau matériel.

Pour la prévention des incidents liés au personnel, les centres ont mis en place les mesures suivantes : modification des procédures ou réentrainement / sensibilisation du personnel.

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

Tableau AMPV14. Transmission d'une déclaration d'incident à une autre vigilance sanitaire en 2018

	Type de vigilance	N
Signalement à une autre vigilance par le centre	Pharmacovigilance	1
	Hémovigilance	0
	Biovigilance	3
	Matérovigilance	2
	Réactovigilance	0
	Autres	20
	Total	26
	Nombre de centres	13
	Nombre de déclarations	21

En 2018, 16% des déclarations d'incident (21/131) ont fait l'objet d'un signalement à une autre vigilance par 13 centres d'AMP. Tout d'abord, la majorité de ces événements a été déclaré via le système de déclaration interne de l'établissement concerné (ex : Osiris, Sapanet...) ou directement au service d'hygiène hospitalière. Deux déclarations ont été transmises en matérovigilance (ex : rupture transitoire d'arrivée d'azote d'un congélateur d'embryons, tube de liquide folliculaire cassé), une à la pharmacovigilance (ex : erreur de reconstitution du produit ou défaut de qualité de lot pour le déclenchement), et trois à la biovigilance. Pour ces derniers cas, il s'agissait finalement d'événements n'entrant pas dans le champ de la biovigilance et qui n'auraient donc pas dû être déclarés.

VI. Bilan des actions 2018

VI.1 Rapport annuel du CLA

Pour la 2^{ème} année, 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 de l'année n+1 conformément au point 9 de l'article R.2142-47. Afin de faciliter le remplissage de ce rapport, l'Agence a établi un pré-rapport, pour la partie quantitative, à partir des données enregistrées dans l'outil AMP vigie. Ce pré-rapport a été adressé par voie électronique le 9 avril 2019 avec un délai de réponse fixé au 17 mai 2019. 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 188 rapports d'AMP vigilance sur les 192 pré-rapports envoyés. Quatre établissements n'ont pas envoyé leur rapport (2 centres qui n'avaient plus d'activité d'AMP, un centre en cours de fermeture d'activité et un centre pour lequel il n'y avait plus d'interlocuteur sur la vigilance). L'étude de ces documents va permettre 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 la diffusion de newsletters notamment, pour un partage des connaissances.

VI.2 Sécurisation des récipients cryogéniques

Suite à la survenue de plusieurs incidents graves faisant état de la perte partielle ou totale du contenu de cuves de cryoconservation, ayant fait l'objet de déclaration en AMP vigilance, l'Agence de la biomédecine a élaboré un guide sur la gestion d'une salle de cryoconservation et un modèle de cahier des charges type pour la conception d'une salle de cryoconservation.

Ce guide a pour objectif de permettre aux centres d'AMP d'engager une réflexion stratégique et opérationnelle sur l'organisation à mettre en place pour gérer les salles de cryoconservation, en lien avec les directions d'établissement et les services biomédicaux et techniques.

Son contenu s'appuie à la fois sur une démarche de gestion des risques et sur les nouvelles dispositions de sécurisation issues de l'actualisation des règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'AMP publiées en juin 2017.

Ce guide a été diffusé à l'ensemble des centres d'assistance médicale à la procréation au mois de juin 2018.

Le pôle Sécurité-Qualité a été sollicité pour le présenter lors de l'assemblée générale de la société savante des Biologistes des Laboratoires d'Etude de la Fécondation et de la Conservation de l'œuf (BLEFCO).

Un suivi de l'évolution des déclarations sera effectué à un an et une enquête sera proposée aux centres d'AMP en 2019 afin de faire un état des lieux à mi-parcours de la période transitoire de 3 ans – délai indiqué dans les bonnes pratiques d'AMP pour une mise en conformité des installations. Cette enquête pourra aussi évaluer l'appropriation de ce guide par les utilisateurs.

VI.3 Aide à l'identification des risques de l'activité d'assistance médicale à la procréation

Lors des 23^{èmes} Journées de la FFER à Lyon en septembre 2018, l'Agence de la biomédecine a présenté une approche méthodologique destinée à aider les professionnels de santé à identifier et analyser les risques au sein de leurs centres d'AMP, avec notamment l'élaboration d'un outil d'aide à la réalisation d'une cartographie de ces risques – répondant ainsi à une demande figurant dans les règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'AMP publiées en juin 2017.

Un guide a été élaboré, il prend notamment en compte deux thématiques du processus d'AMP choisies à partir de l'analyse des déclarations d'AMP vigilance et de l'expertise des professionnels de santé :

- La cryoconservation des gamètes, des embryons et des tissus germinaux : les événements à cette étape représente environ 30% (47/131) des déclarations (défaillance du matériel, erreur de manipulation, ...) en 2018.
- L'identito-vigilance : en 2018, 14 déclarations ont concerné des erreurs d'identification dont 1 concernait une erreur d'attribution.

La méthodologie utilisée est l'Analyse Globale des Risques (AGR). Il s'agit d'une méthode structurée en trois grandes étapes et qui a pour objectif l'identification, l'évaluation, la hiérarchisation et la maîtrise des risques.

- 1^{ère} étape – AGR SYSTEME : il s'agit, dans un premier temps, de décrire le processus de l'activité d'AMP et dans un deuxième temps, d'identifier l'ensemble des situations potentiellement dangereuses pour établir une cartographie de ces différentes situations.
- 2^{ème} étape – AGR SCENARIOS : il s'agit d'analyser les scénarios à risque engendrés par chaque situation dangereuse identifiée précédemment, d'évaluer les risques initiaux et résiduels engendrés par ces scénarios et de définir les actions de réduction des risques à mettre en place. Ces différentes étapes vont permettre d'établir une cartographie des risques.
- 3^{ème} étape – GESTION DES ACTIONS : il s'agit de mettre en place un plan d'action afin de maîtriser les scénarios dont la criticité est élevée, et d'élaborer un catalogue des paramètres de sécurité pour les scénarios dont la criticité reste élevée malgré la mise en œuvre d'actions de réduction des risques.

Ce guide d'aide à l'identification et à la réduction des risques appliquée aux erreurs d'identification des patients et à la gestion d'une salle de cryoconservation, accompagné d'un outil contenant des exemples de scénarios tirés des déclarations et conçus avec un groupe de travail seront diffusés aux professionnels concernés par mail au cours du 2^{ème} semestre 2019.

Ce travail a également fait l'objet d'un dépôt de dossier de candidature pour le Prix Etudiant décerné par l'association France Qualité Performance^c (6^{ème} édition) qui récompense les meilleurs travaux

^c L'association France Qualité Performance a pour vocation de fédérer, animer et coordonner l'ensemble des réseaux des acteurs français publics et privés traitant de la qualité, des démarches de progrès et des systèmes de management. Elle est soutenue par les pouvoirs publics et les entreprises.

réalisés par des étudiants en catégories licence et master dans le cadre de leurs activités au sein de leurs entreprises d'apprentissage . Ce dossier a été retenu parmi les trois finalistes. Cela a permis de valoriser ce travail auprès des professionnels de la qualité et de la performance en France.

VI.4 Thématique « Hémopéritoines »

Les hémopéritoines représentent la majorité des complications post-ponction soit en moyenne 12 % des effets indésirables déclarés (50 à 60 cas par an) et environ 0,06% des tentatives d'AMP.

Depuis 2016, une enquête épidémiologique cas / témoins sur la problématique des hémopéritoines sévères a été mise en place par l'Agence (cf. protocole et questionnaire – Annexe II).

Cette enquête a deux objectifs :

- Permettre aux centres d'identifier les éventuelles défaillances et les mesures préventives / correctives à mettre en place suite à la survenue d'un hémopéritoine sévère (outil d'analyse systémique).
- Identifier les facteurs prédictifs d'hémopéritoine sévère et établir un score de survenue d'un hémopéritoine.

Le questionnaire comporte des données spécifiques pré-ponction (relatives à la patiente : conditions initiales, antécédents, traitement...), per-ponction (anesthésie, matériel / équipement, geste opératoire, environnement), et post-ponction (surveillance, contrôle des saignements, respect des consignes, ...).

En 2018, parmi les 41 questionnaires adressés aux CLA, 28 ont été renvoyés à l'Agence.

Depuis mars 2016, 139 questionnaires à remplir pour chacun des cas et des témoins ont été envoyés suite à une déclaration d'hémopéritoine. En janvier 2019, sur les 139 questionnaires envoyés depuis mars 2016, 63 questionnaires cas et 117 questionnaires témoins ont été reçus. Le nombre de sujets nécessaires pour l'enquête est estimé à 150 cas et 300 témoins.

Les centres n'ayant pas encore répondu aux questionnaires sont relancés régulièrement. La participation des centres à cette étude est indispensable afin de pouvoir disposer d'un nombre suffisant de données exploitables.

VI.5 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. Une nouvelle version d'AMP Vigie a été mise en service le 24 octobre 2018.

Cette nouvelle version d'AMP Vigie apporte principalement une amélioration dans l'ergonomie de l'outil et une simplification de la fiche de déclaration. La mise en place de cette nouvelle version n'a pas impacté la participation des centres d'AMP au dispositif d'AMP vigilance et la fréquence des déclarations reste similaire.

VI.6 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 2018 :

La 8^{ème} réunion des CLA le 17 septembre 2018 organisée dans le cadre du congrès de la FFER à Lyon. 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 centaine 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 cartographie des risques en centre d'AMP avec pour thématique la cryoconservation et l'identito-vigilance et une deuxième partie consacrée aux infections chez les femmes en cours d'AMP.

VII. Perspectives pour les années 2019 et 2020

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

- Dans le cadre d'une thèse en santé publique :
 - Identifier les effets indésirables qui surviennent suite à un acte d'AMP à partir des données du système national des données de santé (SNDS) et évaluer la sous-notification du système de vigilance ;
 - Elaborer un algorithme de priorisation permettant d'établir pour chaque effet indésirable un score pondéré du risque selon différents critères (ex : gravité, fréquence, imputabilité, nouveauté du signal, facteurs de risque). L'établissement de ce score permettra de hiérarchiser les risques pour une activité et une indication donnée et d'identifier les événements inattendus et inacceptables à déclarer (référentiel de risque) ;
 - Elaborer un outil de détection de fréquence anormalement élevée pour certains événements d'intérêt ;
- 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 ;
- Publication et évaluation du guide pour la réalisation d'une cartographie des risques en AMP, notamment illustré par les problématiques d'identito-vigilance et de la salle de cryoconservation;
- Elaborer un thesaurus pour les incidents afin d'assurer une meilleure exploitation des déclarations de ces événements ;
- Elaborer un état des lieux du parc des incubateurs à CO2 utilisés en AMP ;
- Poursuivre les différents travaux initiés en 2016 concernant les thématiques en cours et notamment l'enquête sur les hémopéritoines sévères ;
- 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.

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 bénéfiques / 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 2018

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 2018

1/ Nombre de déclarations par région et par centre clinico-biologique en 2018

Nouvelle région INSEE	Centre	Nombre de déclarations	Nombre d'événements	Nombre d'effets indésirables	Nombre d'incidents
Provence-Alpes-Côte d'Azur	0601_0601	1	1	0	1
Provence-Alpes-Côte d'Azur	0602_0608	4	4	4	0
Auvergne-Rhône-Alpes	0701_0701	1	1	1	0
Provence-Alpes-Côte d'Azur	1301_1301	7	7	6	1
Provence-Alpes-Côte d'Azur	1303_1303	18	18	14	4
Provence-Alpes-Côte d'Azur	1305_1305	25	25	24	1
Provence-Alpes-Côte d'Azur	1306_1306	12	12	12	0
Normandie	1401_1401	8	8	1	7
Nouvelle-Aquitaine	1701_1701	2	2	2	0
Bourgogne-Franche-Comté	2101_2101	20	20	18	2
Bourgogne-Franche-Comté	2502_2502	2	2	1	1
Bourgogne-Franche-Comté	2503_2503	8	8	7	1
Centre-Val de Loire	2801_2801	21	21	21	0
Bretagne	2901_2901	12	12	7	5
Bretagne	2902_2902	7	8	7	1
Occitanie	3001_3001	6	6	6	0
Occitanie	3101_3101	8	8	4	4
Occitanie	3102_3102	1	1	1	0
Nouvelle-Aquitaine	3302_3302	14	14	14	0
Nouvelle-Aquitaine	3303_3303	4	4	4	0
Occitanie	3401_3401	10	10	9	1
Occitanie	3404_3404	9	9	9	0
Bretagne	3501_3501	2	2	0	2
Bretagne	3502_3502	6	6	5	1
Centre-Val de Loire	3701_3701	4	4	3	1
Centre-Val de Loire	3702_3702	6	6	6	0
Auvergne-Rhône-Alpes	3801_3801	2	2	1	1
Auvergne-Rhône-Alpes	3802_3802	9	9	9	0
Auvergne-Rhône-Alpes	4201_4201	10	10	10	0
Auvergne-Rhône-Alpes	4205_4205	1	1	0	1
Pays de la Loire	4402_4402	13	13	13	0
Pays de la Loire	4404_4404	2	2	2	0
Pays de la Loire	4405_4405	10	10	10	0
Centre-Val de Loire	4503_4503	2	2	1	1
Centre-Val de Loire	4504_4504	2	2	1	1
Pays de la Loire	4901_4901	8	8	6	2
Grand-Est	5101_5101	2	2	1	1
Grand-Est	5102_5103	5	5	4	1

Grand-Est	5401_5401	1	1	0	1
Hauts-De-France	5901_5901	7	7	7	0
Hauts-De-France	5902_5902	3	3	3	0
Hauts-De-France	6001_6001	5	5	4	1
Hauts-De-France	6201_6202	2	2	1	1
Hauts-De-France	6204_6204	3	3	1	2
Hauts-De-France	6208_6208	6	6	6	0
Auvergne-Rhône-Alpes	6302_6302	2	2	0	2
Nouvelle-Aquitaine	6405_6405	1	1	1	0
Occitanie	6602_6603	2	2	2	0
Grand-Est	6701_6701	15	15	5	10
Grand-Est	6802_6802	7	7	7	0
Auvergne-Rhône-Alpes	6902_6902	13	13	12	1
Auvergne-Rhône-Alpes	6903_6903	3	3	3	0
Auvergne-Rhône-Alpes	6904_6904	2	2	0	2
Pays de la Loire	7201_7201	3	3	3	0
Auvergne-Rhône-Alpes	7405_7405	5	5	5	0
Ile-de-France	7501_7501	9	9	7	2
Ile-de-France	7503_7503	2	2	2	0
Ile-de-France	7505_7505	6	6	5	1
Ile-de-France	7507_7525	6	6	6	0
Ile-de-France	7509_7509	6	6	4	2
Normandie	7601_7601	18	18	10	8
Normandie	7602_7603	6	6	5	1
Ile-de-France	7701_7702	3	3	0	3
Ile-de-France	7803_7803	5	5	2	3
Hauts-De-France	8003_8002	7	7	6	1
Hauts-De-France	8004_8004	6	6	5	1
Provence-Alpes-Côte d'Azur	8402_8402	2	2	2	0
Pays de la Loire	8502_8502	9	9	6	3
Nouvelle-Aquitaine	8601_8601	5	5	5	0
Nouvelle-Aquitaine	8703_8703	4	4	2	2
Grand-Est	8802_8802	1	1	1	0
Ile-de-France	9201_9201	5	5	0	5
Ile-de-France	9203_9203	21	21	15	6
Ile-de-France	9204_9204	7	7	4	3
Ile-de-France	9205_9205	17	17	1	16
Ile-de-France	9213_9213	13	13	11	2
Ile-de-France	9301_9301	11	11	6	5
Ile-de-France	9305_9305	2	2	2	0
Ile-de-France	9402_9402	3	3	3	0
Ile-de-France	9404_9404	9	9	8	1
Ile-de-France	9506_9506	9	9	9	0
Martinique	9703_9703	2	2	2	0
Réunion	9704_9704	5	5	4	1
Guadeloupe	9705_9705	2	2	0	2
	Total	565	566	437	129

2/ Nombre de déclarations par région et par laboratoire d'insémination artificielle en 2018

Nouvelle région INSEE	Centre	Nombre de déclarations	Nombre d'événements	Nombre d'effets indésirables	Nombre d'incidents
Auvergne-Rhône-Alpes	0102B	2	2	0	2
Nouvelle-Aquitaine	3304B	1	1	1	0
	Total	3	3	1	2

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'hémopéritoines : 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

Thésaurus 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	