

# Données AMP vigilance 2016

## Introduction

L'AMP vigilance, mise en place en 2008, est organisée selon des modalités précisées par des décrets<sup>1</sup> qui transposent notamment dans le droit national les directives sur les tissus et les cellules<sup>2</sup>.

L'AMP vigilance est une vigilance complexe portant à la fois sur les risques liés au prélèvement, à la conservation et à l'utilisation des produits issus du corps humain (gamètes, embryons et tissus germinaux) et sur les effets indésirables observés chez les donneurs(es), les personnes ayant recours à l'AMP ou les enfants en étant issus.

Depuis le 1er décembre 2016 et en application de la loi de modernisation de notre système de santé, le champ initial de l'AMP vigilance a été modifié avec la publication du décret n°2016-1206. En effet, à la déclaration sans délai de tous les événements indésirables succèdera progressivement un dispositif associant à la fois une surveillance par les professionnels de santé de la fréquence de survenue des « effets indésirables attendus » (également dénommés aléas thérapeutiques) et une déclaration sans délai des effets indésirables inattendus, des incidents graves et de toute fréquence anormalement élevée d'effets indésirables attendus ou d'incidents non graves.

D'une façon générale, les bénéfices attendus d'un acte d'AMP sont importants dans le traitement de l'infertilité médicale des couples ou dans la prise en charge de la préservation de la fertilité des patients mais ils peuvent s'accompagner en contrepartie d'effets indésirables. Certains d'entre eux sont des événements « attendus », considérés comme des aléas thérapeutiques inévitables en l'état actuel des pratiques. Ils doivent néanmoins faire l'objet d'une surveillance afin de s'assurer que leur fréquence de survenue ne remet pas en question la balance bénéfique/risques de la population traitée. D'autres événements ont un caractère inattendu soit parce qu'ils sont liés à des erreurs ou à des accidents lors de la prise en charge du patient ou du couple, soit parce qu'ils se distinguent des événements « attendus » par leur nature, leur évolution ou leur gravité, soit encore parce qu'au regard de la personne traitée, ils apparaissent non acceptables. C'est l'ensemble de ces cas de figure (surveillance des événements « attendus », déclaration des incidents graves et des effets indésirables « inattendus ») qui constitue le socle de l'AMP vigilance.

## Résultats

### I. Données générales

Entre le 1er janvier 2016 et le 31 décembre 2016, l'Agence de la biomédecine a reçu 477 déclarations<sup>3</sup> d'AMP vigilance provenant de 84 centres d'AMP (82 centres clinico-biologiques et 2 laboratoires d'insémination artificielle), ce qui représente en moyenne 6 déclarations  $\pm$  6 par centre [1-40].

Les 477 déclarations sont réparties en 381 effets indésirables et en 98 incidents. Ces 477 déclarations correspondaient à 479 événements indésirables car 2 déclarations concernaient à la fois un incident et un effet indésirable liés.

---

<sup>1</sup> Décret n°2008-588 du 19 juin 2008 transposant en matière de don de gamètes et d'assistance médicale à la procréation la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 et décret 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif aux dispositifs de biovigilance et d'AMP vigilance.

<sup>2</sup> Directive 2006/86/CE du 24 octobre 2006 de la Commission portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences de traçabilité, la notification des réactions et incidents indésirables graves, (...) des tissus et cellules d'origine humaine.

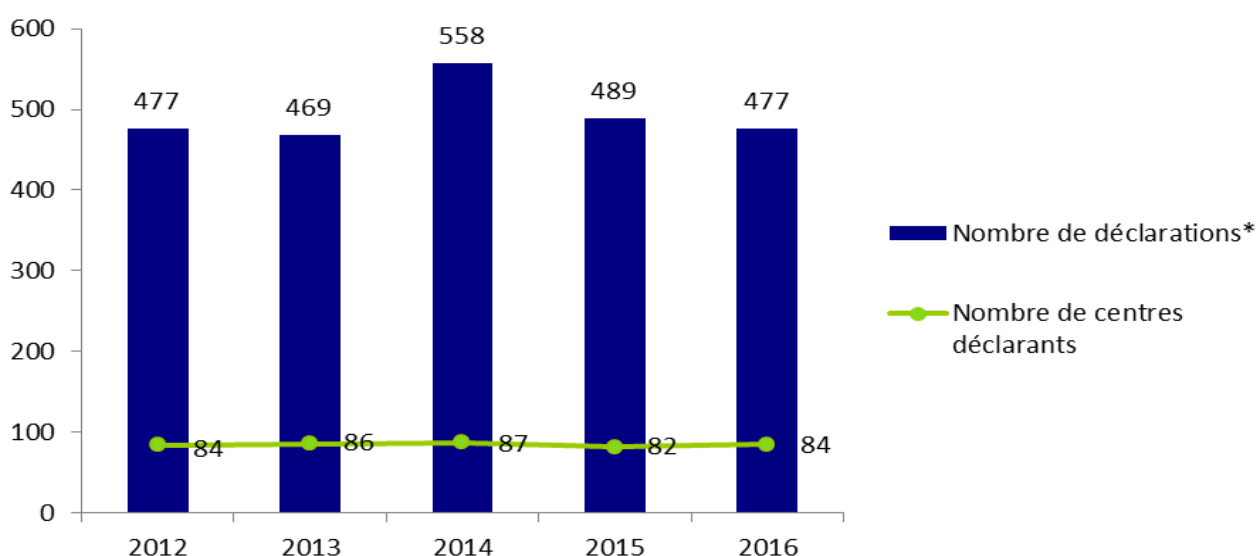
<sup>3</sup> La date de déclaration correspond à l'envoi de la Partie A de la fiche de déclaration (déclaration immédiate)

Parmi ces déclarations, 22% ont fait l'objet d'une déclaration à au moins une autre vigilance. Ce qui reflète bien la dimension transversale importante de l'AMP vigilance et la nécessité d'une coordination avec les autres systèmes de vigilance que ce soit au niveau de l'établissement ou au niveau national.

### Nombre de déclarations

L'évolution du nombre de déclarations d'AMP vigilance et du nombre de centres déclarants est présentée à la figure FAMPV1.

**Figure FAMPV1. Evolution du nombre de déclarations d'AMP vigilance et du nombre de centres déclarants de 2012 à 2016**



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

L'analyse du nombre de déclarations par année permet d'apprécier pour partie l'efficacité du dispositif mis en place. Le nombre de déclarations a pratiquement triplé depuis la mise en place du dispositif en 2008, et est relativement stable depuis 2012.

En 2016, en moyenne, l'Agence de la biomédecine a reçu 40 déclarations par mois, avec un pic de 54 déclarations en mars et de 131 déclarations en décembre.

### Délai de déclaration

Concernant les délais de déclaration, le décret de novembre 2016 prévoit que les CLA déclarent les incidents et les effets indésirables sans délai à l'Agence de la biomédecine ce qui, en pratique, se traduit par un délai de déclaration ne devant pas excéder 48 heures pour les événements graves. Or, le délai moyen entre la déclaration faite à l'Agence de la biomédecine en 2016 et la date de constatation de l'événement indésirable est bien supérieur avec une moyenne de 85 jours [0-820] ± 113 jours et une médiane à 41 jours. Ce délai s'est allongé par rapport à l'année précédente (moyenne de 53 jours en 2015). En 2016, 14 événements indésirables ont été déclarés plus d'un an après la date de constatation de l'événement.

La répartition et l'évolution du délai de déclaration depuis 2012 est présentée dans le tableau TAMPV1.

**Tableau TAMPV1. Répartition des événements indésirables selon le délai de déclaration**

Année de la déclaration	Délai*				Total
	≤ 1 mois**	] 1 mois - 6 mois]	] 6 mois - 12 mois]	≥ 12 mois	
2012	36,5%	49,9%	10,7%	2,9%	100% (477)
2013	45,4%	46,9%	6,8%	0,9%	100% (469)
2014	44,3%	46,9%	7,7%	1,1%	100% (559)
2015	54,8%	39,1%	4,5%	1,6%	100% (491)
2016	42,6%	42,3%	12,2%	2,9%	100% (479)

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

\*\* 31 jours

En 2016, un peu moins de la moitié des déclarations ont été envoyées dans le mois qui suit la constatation de l'événement indésirable et près de 15 % des déclarations ont été effectuées plus de 6 mois après la constatation de l'événement.

## II. Effets indésirables

Parmi les 477 déclarations d'événements indésirables, l'Agence de la biomédecine a reçu 381 effets indésirables dont 96,9% étaient des effets graves (n=369), c'est-à-dire susceptibles 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 susceptibles de se reproduire chez un ou plusieurs donneurs ou personnes qui ont recours à l'AMP.

### Taux de notification des effets indésirables par classe d'activité

L'évolution du nombre de déclarations d'effets indésirables selon les classes d'activité (AMP, Autoconservation, Dons) est présentée dans le tableau TAMPV2.

**Tableau TAMPV2. Evolution du nombre de déclarations d'effets indésirables selon les classes d'activité (AMP, Autoconservation, Don)**

Activité	2014		2015		2016
	Nombre d'actes d'AMP <sup>(a)</sup>	Nombre d'effets indésirables	Nombre d'actes d'AMP <sup>(a)</sup>	Nombre d'effets indésirables	Nombre d'effets indésirables
<b>AMP</b>	<b>143773</b>	<b>420</b>	<b>145255</b>	<b>357</b>	<b>374</b>
Inséminations	56468	6	54167	6	7
Fécondations (FIV, ICSI)	61889	386	62230	326	344
TEC	25416	5	28858	7	8
DPI	939	6	1170	6	9
Type d'AMP non renseigné	0	19	0	12	6

	2014		2015		2016
<b>Autoconservations</b>	<b>11639</b>	<b>1</b>	<b>12269</b>	<b>3</b>	<b>3</b>
Préservation de la fertilité <sup>(b)</sup>	5313	.	5893	.	.
En cours d'AMP <sup>(c)</sup>	6326	.	6376	.	.
<b>Dons (gestion des donneurs)</b>	<b>742</b>	<b>2</b>	<b>795</b>	<b>6</b>	<b>4</b>
Donneurs de spermés	242	0	255	0	0
Donneuses d'ovocytes	500	2	540	6	4

- (a) Tentatives : cycles d'insémination artificielle (IIU, IIC) ; ponctions d'ovocytes dans le cadre des fécondations in vitro (FIV, ICSI) ; transferts d'embryons congelés (TEC)
- (b) Il s'agit des nouvelles autoconservations de spermatozoïdes réalisées dans l'année (en nombre de patients)
- (c) Il s'agit des nouvelles autoconservations de l'année (en nombre de patients). Les autoconservations concernent les tissus germinaux quel qu'il soit (spermatozoïdes, ovocytes, tissus testiculaires et ovariens)

En AMP, en moyenne, au niveau national, si on rapporte le nombre d'effets indésirables déclarés à l'activité, on obtient un indicateur de 2,92 effets indésirables déclarés pour 1000 actes d'AMP en 2014, de 2,46‰ en 2015 et de 2,57‰ en 2016 (rapporté à l'activité de 2015).

Dans l'activité de don, on obtient, en moyenne, un indicateur de 0,4 effets indésirables pour 100 donneuses en 2014, de 1,1% en 2015 et de 0,7% en 2016. 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. Ces taux sont à comparer aux données de la littérature internationale<sup>4</sup> qui font mention de la survenue de complications sévères allant de 0,11% à 1,03% avec une moyenne à 0,7% et de complications mineures (ayant justifié une consultation médicale) pouvant aller jusqu'à 8,5%.

### Répartition des effets indésirables selon la typologie

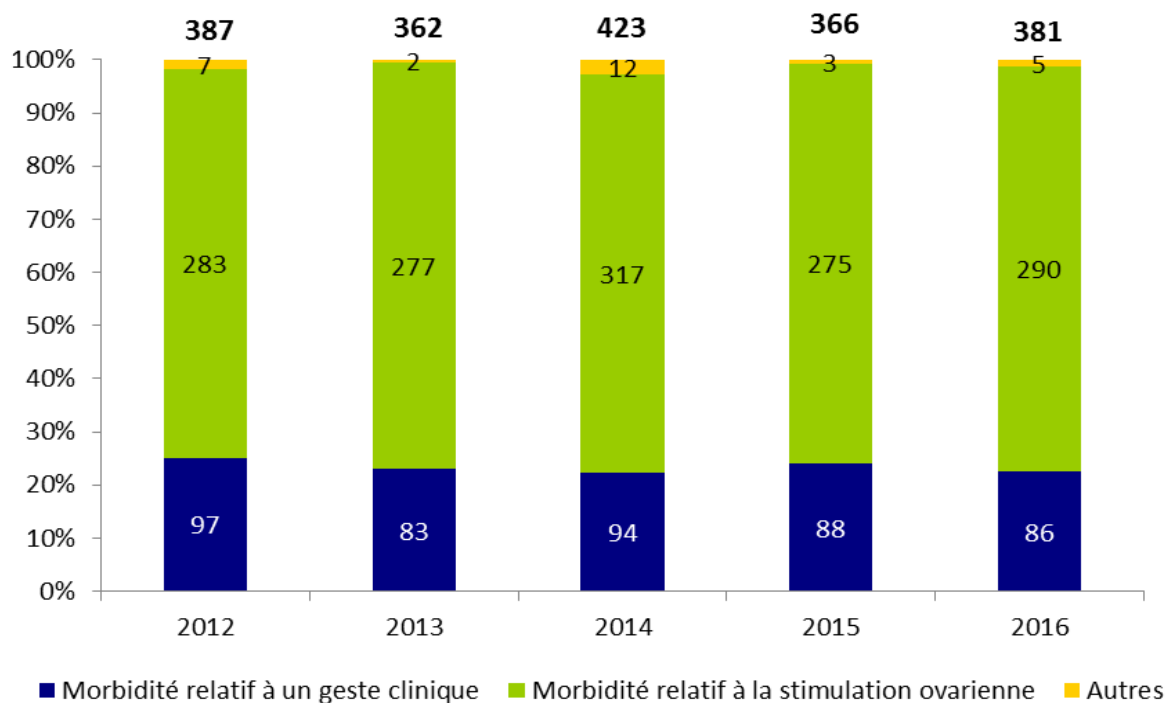
Pour l'année 2016, parmi les 381 effets indésirables déclarés : 290 (76%) concernent la stimulation ovarienne, 86 (23%) concernent un geste clinique lors de l'AMP (insémination, ponction, transfert), et 5 (1,3%) sont classés comme « autres ».

L'évolution du nombre d'effets indésirables selon la typologie est présentée à la figure FAMPV2.

<sup>4</sup> Complications related to ovarian stimulation and oocyte retrieval in 4052 oocyte donor cycles. D. Bodri, J.J. Guillén, A. Polo *et al* – Reproductive BioMedicine Online, Vol. 17 n°2, 2008, 137-243.

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

**Figure FAMPV2. Evolution du nombre d'effets indésirables de 2012 à 2016**

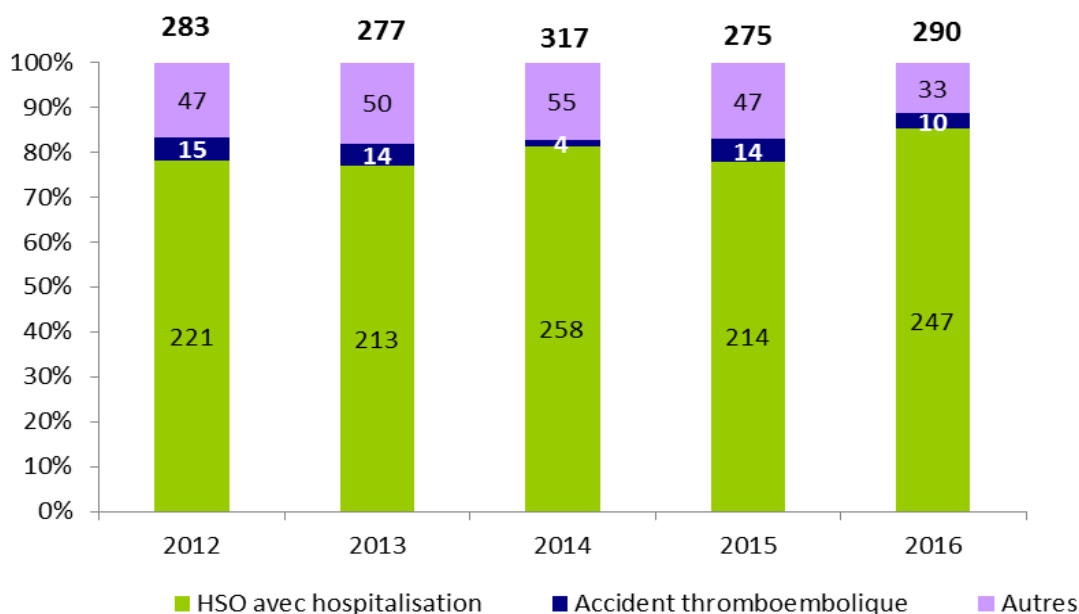


➤ [Effets indésirables relatifs à la stimulation ovarienne](#)

En 2016, 76% des effets indésirables rapportés concernent des événements relatifs à la stimulation ovarienne (n = 290) dont 97% sont graves.

L'évolution de la répartition des effets indésirables relatifs à la stimulation ovarienne entre 2012 et 2016 est présentée à la figure FAMPV3.

**Figure FAMPV3. Evolution de la répartition des effets indésirables relatifs à la stimulation ovarienne de 2012 à 2016**



Ces effets indésirables sont le plus souvent des syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères avec hospitalisation d'au moins 24 heures (247/290 soit 85%). L'évolution au cours du temps montre une légère augmentation du nombre et de la proportion d'HSO avec hospitalisation déclarées en 2016 (+15% par rapport à 2015).

Dix cas d'accidents thromboemboliques, associés pour 3 d'entre eux à un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère, ont été rapportés par 9 centres d'AMP chez des femmes âgées en moyenne de 33 ans  $\pm$  4 ans [27-40]. Ces 10 cas sont répartis en :

- 6 embolies pulmonaires ;
- 1 thrombose du membre supérieur ;
- 1 accident ischémique transitoire ;
- 1 accident vasculaire cérébral ;
- 1 douleur dans le bras gauche et douleurs thoraciques – doute sur embolie pulmonaire (non confirmée)

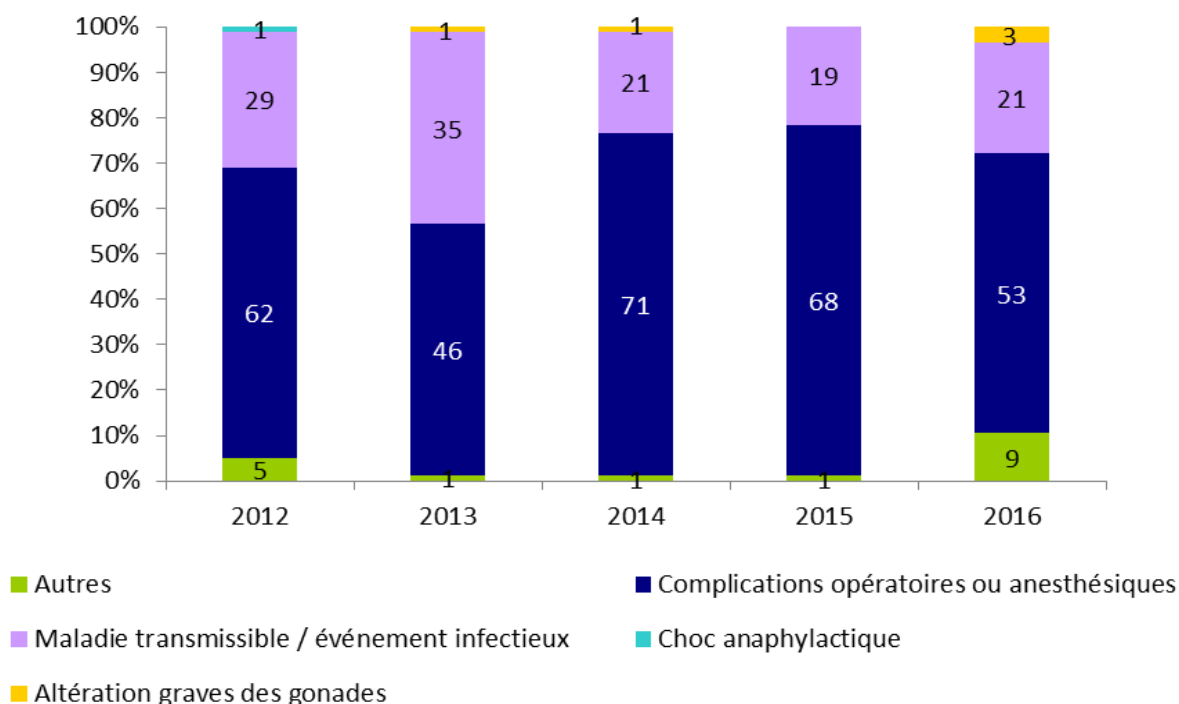
Parmi les 33 événements renseignés comme « Autres », on retrouve 48% de torsions d'annexes (16/33) et 24% d'HSO sans hospitalisation (8/33).

#### ➤ [Effets indésirables relatifs à un geste clinique](#)

En 2016, 86 effets indésirables (23%) sont en lien avec un geste clinique lors de l'AMP (insémination, ponction folliculaire, transfert embryonnaire, ...).

L'évolution de la répartition des effets indésirables relatifs à un geste clinique entre 2012 et 2016 est présentée à la figure FAMPV4 ci-après.

**Figure FAMPV4. Evolution de la répartition des effets indésirables relatifs à un geste clinique de 2012 à 2016**



En 2016, ces effets indésirables sont principalement des effets graves (83/86). Parmi ces événements, 62% (53/86) concernent des complications chirurgicales telles que des hémopéritoines (n=45), des hématomes ovariens, des douleurs pelviennes ou des complications anesthésiques (céphalées et vomissements post rachianesthésie, crise tonico-clonique généralisée post anesthésie générale) et 24% (21/86) concernent des complications infectieuses. Ces événements infectieux concernent notamment la survenue, au décours de ponctions folliculaires, d'abcès tubo-ovariens, de pelvi-péritonites, de pyosalpinx ou d'infections génitale haute (endométrite, ovarite,..). Cette proportion est conforme à ce qui est observé les années précédentes (complications opératoires ou anesthésiques autour de 60% et complications infectieuses autour de 20-30%).

Neuf effets indésirables relatifs à un geste clinique ont été classés dans « Autres ». Il s'agissait, notamment, d'une hyperthermie sans site infectieux retrouvé, de douleurs pelviennes, d'une double grossesse extra-utérine et intra-utérine suite à un transfert d'embryons et d'un échec de recueil de sperme.

### Gravité / Conséquences

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

Il existe 5 niveaux de gravité allant de G1 à G5, les niveaux G3 à G5 correspondant à des événements indésirables avec des conséquences graves.

L'évolution du nombre et du pourcentage d'effets indésirables par année en fonction de la gravité est présentée dans le tableau TAMPV3.

**Tableau TAMPV3. Evolution de la répartition des effets indésirables selon leur gravité de 2012 à 2016**

	2012		2013		2014		2015		2016	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Effets indésirables non graves	22	5,7	30	8,3	32	7,6	25	6,8	12	3,1
Effets indésirables graves	365	94,3	332	91,7	391	92,4	341	93,2	369	96,9
<b>Total</b>	<b>387</b>	<b>100,0</b>	<b>362</b>	<b>100,0</b>	<b>423</b>	<b>100,0</b>	<b>366</b>	<b>100,0</b>	<b>381</b>	<b>100,0</b>

En 2016, les effets indésirables graves (gravité G3 et au-delà) représentent 96,9% (n=369) des effets rapportés. Cette proportion importante d'effets indésirables graves est directement liée au nombre important d'HSO avec hospitalisation déclarées.

Depuis 2013, on observe une légère augmentation dans la proportion d'effets indésirables graves par rapport aux non graves.

Le type de conséquences pour les 381 effets indésirables observés chez le patient est présenté au tableau TAMPV4.

**Tableau TAMPV4. Conséquences des effets indésirables chez les couples ou patients concernés**

	N	Conséquences	
		Incapacité Invalidité	Décès
Hospitalisation et mise en jeu du pronostic vital	27	1	0
Hospitalisation sans mise en jeu du pronostic vital	330	14	0
Aucune hospitalisation	23	2	0
Inconnue	1	0	0
<b>Total (événements chez le patient)</b>	<b>381</b>	<b>17</b>	<b>0</b>

Parmi les 381 déclarations d'effets indésirables, la plupart (357/381 soit 94%) ont entraîné une hospitalisation. Pour une déclaration, cette information n'a pas été renseignée. Parmi ces 357 cas d'hospitalisation, 7,6% (27/357) ont été déclarés comme pouvant mettre en jeu le pronostic vital avec pour conséquences dans un cas une incapacité/invalidité.

Les durées d'hospitalisation en fonction du type d'effet indésirable sont présentées dans le tableau TAMPV5 ci-après.



**Tableau TAMPV5. Durée d'hospitalisation (jours) selon le type d'effet indésirable**

Typologie		N	Moyenne	Ecart-type	Médiane
Événements relatifs à une stimulation ovarienne	HSO avec hospitalisation	236	5,9	4,0	5
	Accident thromboembolique	9	7,8	5,2	5
	Autres	21	3,1	3,3	2
Événements relatifs à un geste clinique	Complications opératoires ou anesthésiques	49	3,6	2,9	3
	Maladie transmissible / événement infectieux	15	6,6	5,3	6
	Altération graves des gonades	3	3,7	2,1	3
	Autres	6	2,8	1,7	2.5
Autres	Autres	4	19,8	27,2	8.5
<b>Total</b>		<b>343</b>	<b>5,5</b>	<b>5,0</b>	<b>4</b>

\*Nombre d'effets indésirables pour lesquels la durée d'hospitalisation a été renseignée (non renseignée : n=14)  
NC : non calculable

Parmi les 357 déclarations d'effets indésirables ayant entraîné une hospitalisation, la durée d'hospitalisation a été renseignée pour 343 effets. Pour ces effets, la durée moyenne d'hospitalisation a été d'environ 5,5 jours avec une médiane à 4 jours. Les durées moyennes d'hospitalisation les plus longues s'observent dans les cas d'accidents thromboemboliques et les complications infectieuses. Dans la catégorie « Autre », la durée moyenne d'hospitalisation est proche de 20 jours, ceci s'explique du fait d'une déclaration pour laquelle la patiente a été hospitalisée 60 jours. Il s'agissait de la découverte d'une tumeur séreuse invasive de bas grade avec carcinose péritonéale 3 mois après une tentative de fécondation in vitro.

Parmi les 236 HSO avec durée d'hospitalisation mentionnée, 10 ont entraîné une hospitalisation d'une journée et 226 une hospitalisation de plus d'une journée. La durée d'hospitalisation la plus longue a été de 27 jours chez une patiente de 29 ans pour prise en charge d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne grave avec grossesse extra utérine découverte en cours de stimulation, compliqué d'une insuffisance respiratoire aiguë.

D'après les données enregistrées dans l'outil AMP Vigie, ces effets indésirables ont généré de façon cumulée un nombre total de 1.899 journées d'hospitalisation.

En 2016, pour les 381 déclarations d'effets indésirables, l'information concernant l'évolution clinique a été renseignée dans 82% des déclarations (314/381). En faisant l'hypothèse que les données non renseignées signifient qu'il n'y a pas eu de séquelles, l'évolution a été favorable pour 98% des déclarations. Par ailleurs, 7 patientes ont eu une résolution avec des séquelles mineures, et 2 patientes ont eu une résolution avec séquelles graves ou irréversibles (ovariectomie, hystérectomie).

### Actions entreprises par le centre

En 2016, hors prise en charge thérapeutique, 28% des déclarations d'effets indésirables (107/381), ont fait l'objet d'un signalement à une autre vigilance (22%) ou à la mise en place de mesures correctives (6%).

### Activité de don ou événement donneur

Parmi les 381 effets indésirables, 4 cas concernaient des donneuses d'ovocytes. Ces événements sont peu fréquents (inférieur à 1%) et leur répartition depuis 2012 est présentée dans le tableau TAMPV6 ci-dessous.

**Tableau TAMPV6. Répartition des effets indésirables chez les donneuses d'ovocytes depuis 2012**

		2012	2013	2014	2015	2016
Stimulation ovarienne	HSO avec hospitalisation	2	1	1	2	2
	Autres	.	.	.	1	1
Geste clinique	Complications opératoires ou anesthésiques	1	.	1	3	1
	Maladie transmissible / événement infectieux	1	.	.	.	.
<b>Total</b>		<b>4</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>4</b>

Le détail des 4 déclarations réceptionnées en 2016 est résumé ci-après :

- Torsion d'annexe droite ayant nécessité une détorsion par cœlioscopie et 2 jours d'hospitalisation.
- Syndrome d'hyperstimulation modérée
- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne de grade 3 avec hospitalisation pendant 5 jours
- Effets indésirables consécutifs à la rachianesthésie (céphalées, vomissements). Il y a eu 2 hospitalisations d'une journée chacune avec retour à domicile entre les deux.

Parmi ces 4 déclarations, toutes ont été considérées comme sévères. Le taux d'effets indésirables chez les donneuses d'ovocytes observé en 2016 rapporté à l'activité 2015 est de 0,74%, ce qui reste comparable aux données de la littérature scientifique.

### Activité d'autoconservation

Parmi les 381 effets indésirables, 3 cas concernaient les activités d'autoconservation. Ces 3 effets indésirables concernaient :

- Un syndrome d'hyperstimulation ovarienne dans le cadre d'une vitrification ovocytaire pour une préservation de la fertilité féminine (leucémie) ayant nécessité 8 jours d'hospitalisation.
- Un syndrome d'hyperstimulation ovarienne dans le cadre d'une préservation de la fertilité ayant nécessité 7 jours d'hospitalisation.
- Un syndrome d'hyperstimulation ovarienne dans le cadre d'une autoconservation ovocytaire ayant nécessité 3 jours d'hospitalisation.

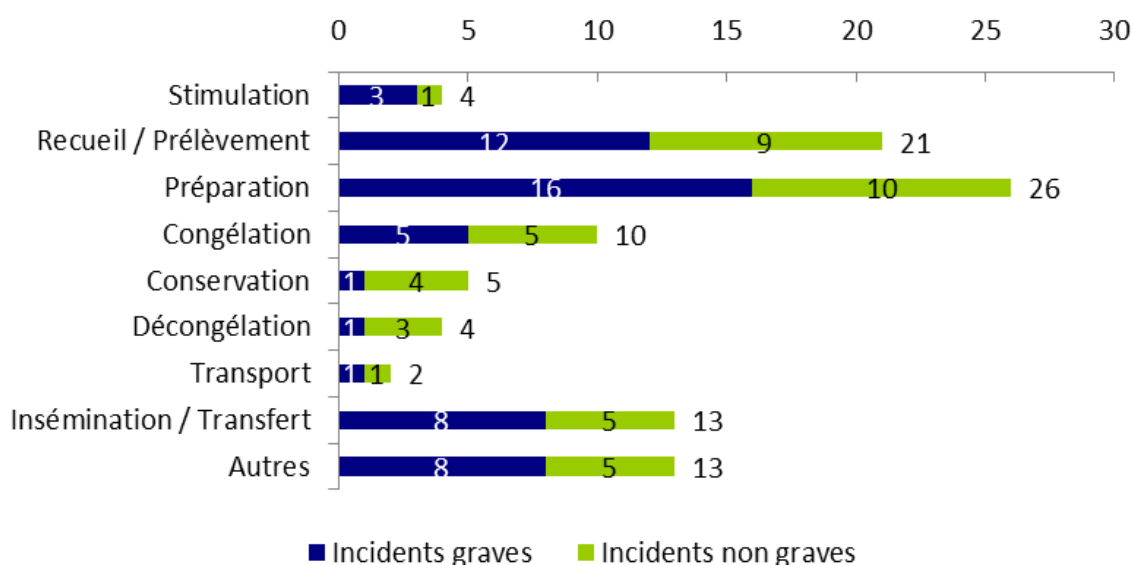
## II. Incidents

Parmi les 477 déclarations d'événements indésirables, l'Agence a reçu 98 déclarations d'accidents ou d'erreurs dont 56,1% étaient des incidents graves (n=55), c'est-à-dire susceptible d'entraîner des effets indésirables graves ou d'occasionner une erreur d'attribution ou une perte de gamètes, tissus germinaux ou embryons avec perte de chance totale de procréation sur la tentative ou pour le couple.

### Répartition des incidents par étape du processus

Afin d'identifier les étapes du processus les plus à risque d'incidents, la répartition des incidents par étape du processus et par gravité est représentée à la figure FAMPV5.

**Figure FAMPV5. Répartition des incidents par étape du processus et par gravité (n=98)**



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

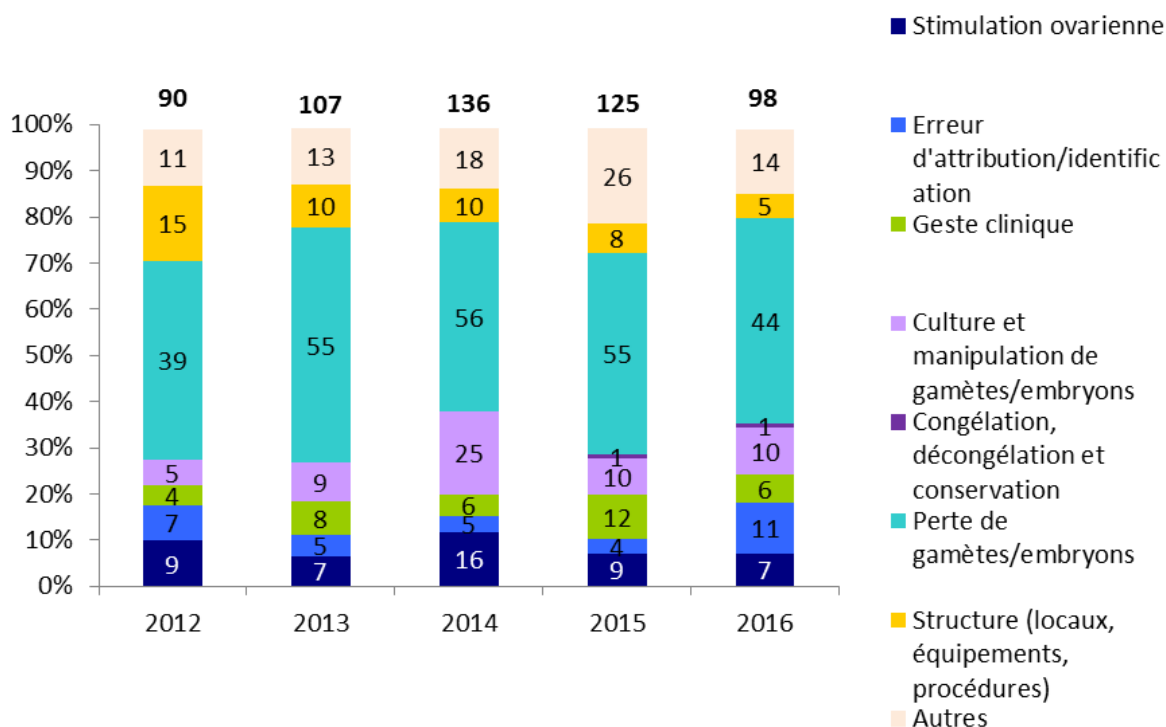
- La préparation des gamètes/embryons (26%)
- Le recueil / prélèvement des gamètes (21%)
- L'insémination/transfert (13%)
- La congélation des gamètes/embryons (10%)

Parmi les incidents survenus lors de la préparation, plus de 60% concernaient des incidents graves, c'est-à-dire pour lesquels l'incident a eu pour conséquence une perte totale des gamètes ou embryons sur la tentative. Inversement, lors des étapes de conservation et de décongélation, il s'agit plus particulièrement d'incidents non graves (respectivement 80% et 75%). Les étapes qui ont été renseignées comme « Autres » correspondaient notamment à de l'information post don, à la perte informatique des données, à une contamination environnementale et à un retard de mise en place de procédures.

### Répartition des incidents selon la typologie

L'évolution entre 2012 et 2016 de la distribution des incidents par typologie est présentée dans la figure FAMPV6 ci-dessous.

**Figure FAMPV6. Evolution de la répartition des incidents par typologie entre 2012 et 2016**



Pour l'année 2016, parmi les 98 incidents déclarés :

- 44 (44,9%) concernent une perte ou une destruction accidentelle, partielle ou totale, de gamètes ou d'embryons par maladresse, transport inapproprié, équipement défectueux, perte de traçabilité (proportion stable par rapport à 2015 : 55 cas, soit 44%) ;
- 13 (13,2%) concernent un accident ou une erreur lors d'une étape clinique (7 déclarations relatives à la stimulation et 6 relatives au geste clinique) telles des mauvaises utilisations du stylo auto-injecteur entraînant des ponctions blanches ou des erreurs de saisie et de validation des sérologies. En 2015, il y avait eu proportionnellement deux fois plus d'accidents ou erreurs relatifs au geste clinique mais leur nombre est resté stable (n=12 en 2015) ;
- 11 (11,2%) concernent une erreur d'identification ou une erreur d'attribution. Ce qui représente plus du double du nombre d'erreurs d'identification déclarées sur les années précédentes ;
- 10 (10%) concernent des problématiques observées lors de la culture ou de la préparation des gamètes ou embryons telles des contaminations microbiologiques, une baisse inhabituelle du taux de fécondation ou une fréquence anormalement haute d'altération des gamètes ;
- 5 (5,1%) sont en lien avec la structure (locaux, équipements, procédures) comme l'affichage de pressions hors normes dans le laboratoire, la présence de fumées dans le laboratoire ou l'altération de la qualité des embryons liés à des travaux à proximité du laboratoire.

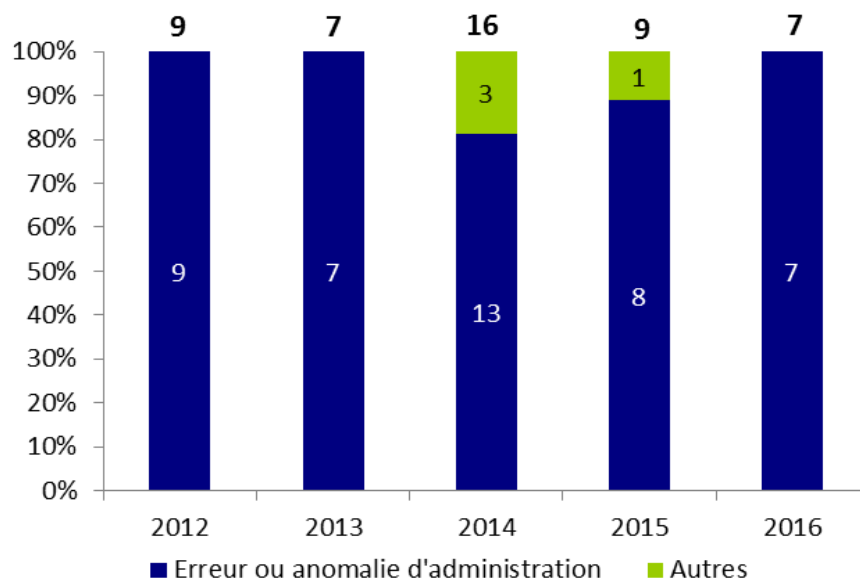
Les incidents classés comme « Autres » (14 soit 14,3%) concernaient :

- Le non-respect des obligations réglementaires inhérent aux couples (B4), par ex le mensonge d'un couple sur leur voyage en zone d'épidémie au virus Zika ;
- Les autres typologies (B5) en lien avec les gamètes, embryons ou tissus germinaux telles des erreurs de pipetage d'embryon au moment du transfert au sein de la cohorte embryonnaire du couple, ou bien la discordance avec le logiciel d'AMP sur le stockage des paillettes ;
- Les typologies « autres » (D) proprement dites telles la découverte d'une mutation BRCA1 chez une donneuse d'ovocyte, l'exclusion de la paternité biologique du conjoint suite à une insémination, le retard à l'application de mesures formalisées dans le contexte du Zika ou la perte du serveur informatique hébergeant le logiciel d'AMP.

➤ [Incidents relatifs à la stimulation ovarienne](#)

L'évolution de la répartition des incidents relatifs à la stimulation ovarienne est représentée dans la figure FAMPV7.

**Figure FAMPV7. Evolution de la répartition des incidents relatifs à la stimulation ovarienne de 2012 à 2016**



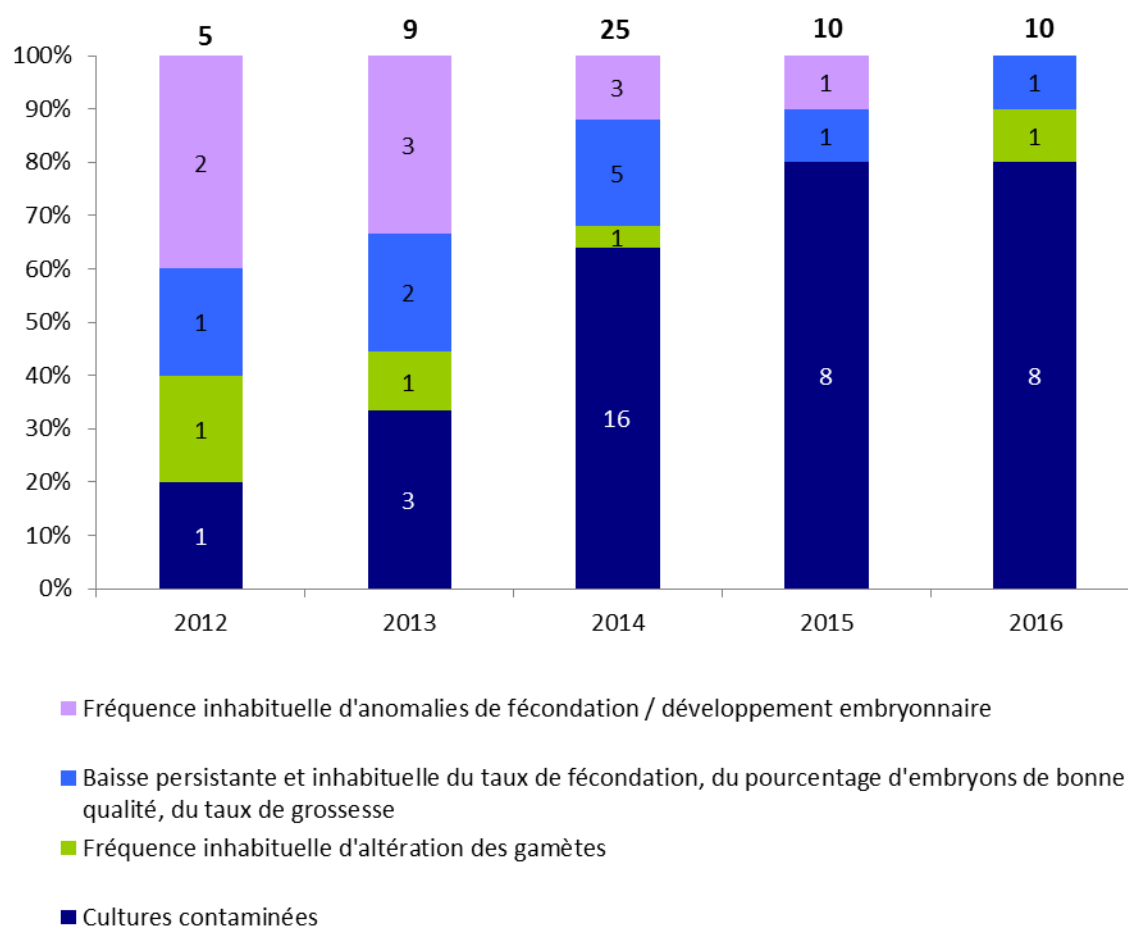
En 2016, parmi les 7 incidents déclarés, 100% concernent des erreurs ou anomalies d'administration de traitement (erreur de dose, erreur de médicament, mauvaise utilisation du stylo injecteur) qui sont pour la plupart des incidents cotés comme graves (6/7).

➤ [Incidents relatifs à la culture et préparation des embryons/gamètes](#)

Les incidents lors de la culture et la préparation des gamètes ou des embryons représentent 10% des déclarations d'incidents et sont majoritairement des incidents graves (90%) car ils ont entraîné une perte totale des gamètes ou des embryons sur la tentative.

L'évolution de la répartition des incidents relatifs à la culture et préparation des gamètes/embryons est représentée dans la figure FAMPV8.

**Figure FAMPV8. Evolution de la répartition des incidents relatifs à la culture et à la préparation des gamètes / embryons de 2012 à 2016**



En 2016, 80% (8/10) des incidents relatifs à la culture et à la préparation concernent des cultures contaminées qui pour la plupart sont des incidents graves (nombre de déclarations stable par rapport à 2015). L'origine de ces contaminations est répartie de la façon suivante : ¼ spermatique, ¼ manuportée, ¼ liée à la patiente et ¼ dont l'origine est inconnue.

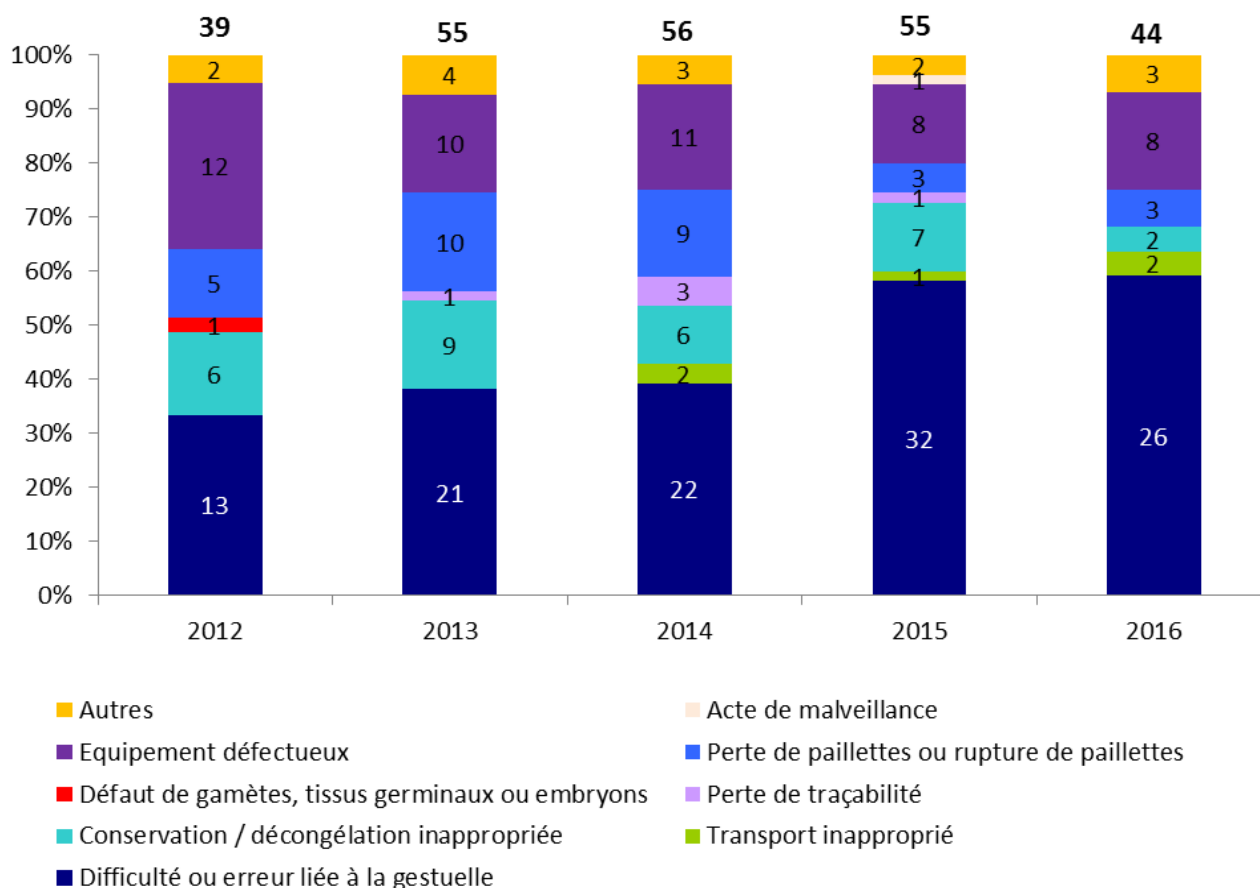
Depuis 2012, le nombre et la part de déclarations relatives à des cultures contaminées a fortement augmenté, passant de 20% en 2012 à 80 % en 2016.

#### ➤ [Incidents relatifs à la perte ou à la destruction de gamètes/embryons](#)

En 2016, quarante-quatre incidents (45%) concernent des pertes ou des destructions accidentelles, partielles ou totales, de gamètes ou d'embryons. Il s'agit pour un peu plus de la moitié d'incidents non graves (54 %).

L'évolution entre 2012 et 2016 de la répartition des incidents relatifs à la perte ou la destruction des gamètes ou des embryons est représentée dans la figure FAMPV9 ci-après.

**Figure FAMPV9. Evolution de la répartition des incidents relatifs à la perte ou la destruction des gamètes / embryons de 2012 à 2016**



En 2016, dans environ trois-quarts des cas, ces incidents sont en rapport soit avec une difficulté ou une erreur liée à la gestuelle technique (59%), soit avec un équipement ou un matériel défectueux (18%). Pour rappel, une perte totale des gamètes ou embryons sur la tentative est considéré comme un incident grave.

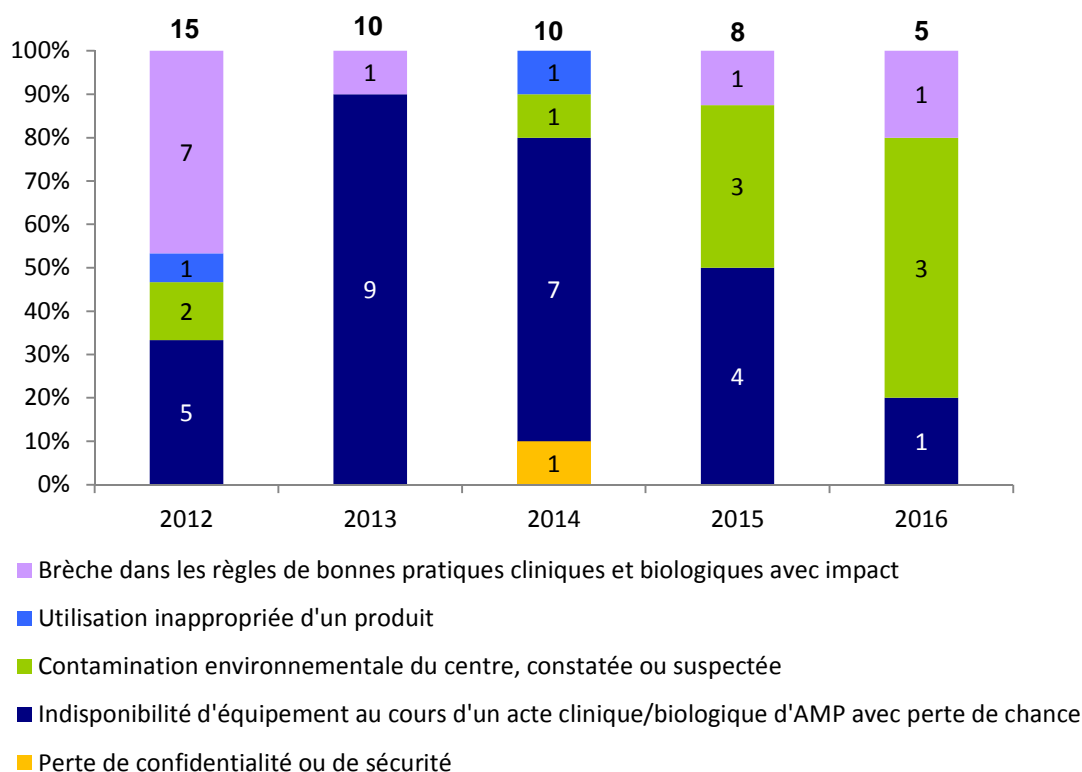
Depuis 2012, on observe dans cette typologie d'incidents une augmentation du nombre de déclarations relatives à des difficultés ou à des erreurs liées à la gestuelle technique et une augmentation de leur proportion, passant de 33% en 2012 à 59% en 2016. Ce phénomène peut s'expliquer par une technicité accrue des méthodes de préparation des gamètes ou des embryons augmentant les risques, par des maladresses du personnel parfois en relation avec une surcharge d'activité mais également par une meilleure notification de ces événements. Dans la très forte majorité des cas, il s'agit d'incidents isolés et le plus souvent multifactoriel.

#### ➤ [Incidents relatifs à la structure \(locaux, équipements, procédures\)](#)

En 2016, 5 incidents relatifs à la structure ont été rapportés. Il s'agit pour plus de la moitié d'incidents non graves (60%).

L'évolution de la répartition des incidents relatifs à la structure est représentée dans la figure FAMPV10.

**Figure FAMPV10. Evolution de la répartition des incidents relatifs à la structure de 2012 à 2016**



En 2016, la typologie la plus fréquente concerne la contamination environnementale du centre telle la présence de fumées dans la laboratoire ou l'altération de la qualité des embryons liée à la pollution de l'air occasionnée par des travaux mis en œuvre à proximité du laboratoire.

### Erreurs d'identification

En 2016, 11 erreurs d'identification ont été déclarées. Ces déclarations concernaient 6 erreurs d'étiquetage des tubes de liquides folliculaires ou de recueil de sperme, 1 erreur d'identification des boîtes de culture, 1 erreur de micro-injection avec le sperme d'un autre conjoint, 2 erreurs d'attribution de sperme lors d'une insémination artificielle et 1 erreur d'attribution d'embryon lors d'un transfert.

### Gravité / Conséquences

En 2016, tout comme pour les effets indésirables, la gestion des déclarations d'incidents par l'Agence de la biomédecine était notamment basée sur le niveau de gravité des conséquences des événements rapportés. Pour les incidents, seul le caractère grave ou non grave a été pris en compte. L'évolution des incidents en fonction de la gravité est présentée dans le tableau TAMPV7 ci-après.

**Tableau TAMPV7. Evolution des incidents en fonction de la gravité**

	2012		2013		2014		2015		2016	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Incidents non graves	53	58,9	82	76,6	80	58,8	90	72,0	43	43,9
Incidents graves	37	41,1	25	23,4	56	41,2	35	28,0	55	56,1
<b>Total</b>	<b>90</b>	<b>100,0</b>	<b>107</b>	<b>100,0</b>	<b>136</b>	<b>100,0</b>	<b>125</b>	<b>100,0</b>	<b>98</b>	<b>100,0</b>



Contrairement aux années précédentes, les incidents graves représentent plus de 50% des incidents rapportés. En effet, les années précédentes les centres déclaraient majoritairement des incidents non graves. Depuis la parution du décret sur la biovigilance et l'AMP vigilance en novembre 2016, le champ de l'AMP vigilance ne couvre plus les incidents considérés comme non graves, qui étaient sans grande valeur ajoutée en matière de santé publique. Seuls les incidents graves sont désormais à déclarer en AMP vigilance.

Parmi les 98 incidents déclarés, 85 étaient susceptibles d'entraîner une perte de gamètes, embryons ou tissus germinaux et donc d'aboutir à une perte de chance partielle ou totale qui a dans certains cas été évitée grâce à des mesures de récupération (mesures barrières). Pour 4 déclarations, les incidents concernaient à la fois les gamètes et les embryons.

Parmi ces incidents, 54 soit environ 60% ont eu pour conséquence une perte avérée des gamètes, embryons ou tissus germinaux.

Ces incidents et leur impact sur les couples ou les patients sont présentés dans le tableau TAMPV8 ci-dessous.

**Tableau TAMPV8. Nombre de patients/couples avec une perte de gamètes, embryons et tissus germinaux avérée ou potentielle**

	Gamètes	Embryons	Tissus germinaux
Nombre d'évènements concernés	44	44	1
Nombre de patients/ couples concernés	201	165	100
Dont nombre de patients/couples avec une perte de gamètes, embryons ou tissus germinaux avérée ou potentielle	.	.	.
• avec perte de procréation potentielle	85	75	0
• avec perte de procréation partielle	22	17	0
• avec perte de procréation totale	10	5	0

### Actions entreprises par le centre

Globalement, 79 % des déclarations d'incidents (77/98) ont fait l'objet d'un signalement à une autre vigilance (18%) ou à la mise en place de mesures préventives ou correctives (64%).

### Activité de don

Parmi les 98 incidents, deux incidents concernaient le don de gamètes (information post-don d'une mutation BRCA1, défaut de procédure de prise en charge des patients dans le contexte d'épidémie Zika).

### Activité d'autoconservation

Parmi les 12 déclarations d'incidents qui concernent l'autoconservation, 6 sont relatives à une autoconservation en vue de préservation de la fertilité et 6 à une autoconservation dans le cadre de l'AMP.

Ces 12 incidents concernent principalement des pertes de gamètes ou d'embryons (33%) (difficulté ou erreur liée à la gestuelle technique, équipement défectueux, perte ou rupture de paillettes). Deux incidents portaient sur des erreurs d'étiquetage et deux incidents sur des cultures contaminées. Quatre autres incidents ont été renseignés comme « Autres » (ex : retard de mise en place de procédure de prise en charge en contexte Zika,...). Ces 12 incidents sont répartis en 3 incidents graves et 9 non graves.

### III. Répartition des déclarations par région

La répartition des événements indésirables en fonction de l'activité et des régions est représentée dans le tableau TAMPV9 ci-dessous.

**Tableau TAMPV9. Répartition des événements indésirables en fonction de l'activité et des régions**

Région	AMP		Don		Autoconservation	
	Nombre d'événements	Fréquence des événements graves	Nombre d'événements	Fréquence des événements graves	Nombre d'événements	Fréquence des événements graves
Guadeloupe	1	100%	.	.	1	0,0%
Martinique	1	100%	.	.	.	.
La Réunion	6	83,3%	.	.	.	.
Ile-de-France	96	78,1%	3	66,7%	6	50,0%
Champagne-Ardenne	5	80,0%	1	100%	.	.
Picardie	21	100%	.	.	1	100%
Haute-Normandie	19	84,2%	.	.	.	.
Centre	10	100%	.	.	.	.
Basse-Normandie	14	92,9%	.	.	1	100%
Bourgogne	19	100%	.	.	.	.
Nord - Pas-de-Calais	26	88,5%	1	100%	.	.
Lorraine	2	100%	.	.	.	.
Alsace	12	50,0%	.	.	2	0,0%
Franche-Comté	10	100%	.	.	1	0,0%
Pays de la Loire	24	91,7%	.	.	.	.
Bretagne	21	100%	1	100%	.	.
Poitou-Charentes	2	50,0%	.	.	.	.
Aquitaine	24	87,5%	.	.	.	.
Midi-Pyrénées	10	80,0%	.	.	1	0,0%
Limousin	7	100%	.	.	.	.
Rhône-Alpes	39	94,9%	.	.	1	0,0%
Auvergne	1	0,0%	.	.	.	.
Languedoc-Roussillon	23	100%	.	.	.	.
Provence-Alpes-Côte d'Azur	68	98,5%	.	.	1	100%

En 2016, 84 centres d'AMP (centres clinico-biologiques d'AMP ou laboratoires d'IA) répartis dans 24 régions ont fait au moins une déclaration d'AMP vigilance. Aucune déclaration n'a été reçue du laboratoire d'insémination artificielle de Corse. C'est également le cas pour la Guyane et Mayotte, mais ces deux régions n'ont ni centre clinico-biologique ni laboratoire d'insémination. Dans les autres régions, en moyenne près de 20 déclarations d'AMP vigilance ont été faites par région avec des extrêmes allant de 1 déclaration à 105 déclarations.

*Pour plus d'informations, le rapport annuel d'AMP vigilance 2016 adressé au ministre en charge de la santé est téléchargeable à partir de juillet 2017 sur le site de l'Agence de la biomédecine (<http://www.agence-biomedecine.fr/professionnels/amp-vigilance.html>)*