

AMP vigilance

Rapport annuel 2023 sur le dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation

Décembre 2024

RAPPORT D'AMP VIGILANCE

2023

Direction générale médicale et scientifique

La rédaction du rapport est coordonnée par Stéphanie Dieterlé et

Gaëlle Lemardeley

pour le

Pôle sécurité-qualité

Nisrine Joubrayel

Assistante du pôle Sylvie Gob

Avec la contribution

Pôle qualité des données

Direction procréation embryologie génétique humaines

Sommaire

I. Introduction	4
II. Chiffres clés d'activités	5
III. Méthodologie	6
IV. Bilan des déclarations d'AMP vigilance	7
IV.1 Données générales	7
IV.1.1 Evolution du nombre de déclarations	7
IV.1.2 L'AMP vigilance au sein des établissements	8
IV.1.3 Délai de déclaration	8
IV.1.4. Les déclarations hors champ	9
IV.1.5. Evolution du nombre d'incidents et effets indésirables	10
IV.2 Les effets indésirables	11
IV.2.1 Chiffres clés	11
IV.2.2 Typage des effets indésirables	11
IV.2.3 Répartition des effets indésirables par discipline médicale	12
IV.2.4 Evénements donneur/donneuse	18
IV.2.5 Evénements personnes issues d'une AMP	19
IV.2.6 Gravité et conséquences	19
IV.2.7 Imputabilité	22
IV.2.8 Actions entreprises par les centres	22
IV.2.9 Transmission à une autre vigilance	23
IV.3 Incidents	24
IV.3.1 Chiffres clés	24
IV.3.2 Répartition des incidents par étape du processus	24
IV.3.3 Répartition des incidents par sous-étape du processus	25
IV.3.4 Répartition des incidents par cause	26
IV.3.5 Les incidents par thématiques	26
IV.3.6 Conséquences	29
IV.3.7 Actions entreprises par les centres	34
IV.3.8 Transmissions à une autre vigilance	35
V. Bilan des actions 2023	35
V.1 Rapport annuel du CLA	35
V.2 Enquête « Hémopéritoines »	36
V.3 Identification et mise en place d'un système de surveillance des effets indésirables dans le Système national des données de santé	37
V.4 Mise en place de la surveillance des effets indésirables : exemple des syndromes d'hyperstimulation ovarienne	38
V.5 Mise à jour des recommandations thromboses et AMP vigilance	39
V.6 Actions institutionnelles	40
V.7 Parcours de formation en AMP vigilance	40
V.8 AMP Vigie : évolutions	41
V.9 Information, formations et communications	41
V.10 Participation aux actions européennes	42
V.11 Participation au Secproch	43
VI. Perspectives pour les années 2024 (N+1) et 2025 (N+2)	45
VII. Annexes	46
Annexe I : Nombre de déclarations par région et par centre clinico-biologique / laboratoire d'insémination artificielle en 2023	46
Annexe II : Résultats de l'étude « hémopéritoine »	50
Annexe III : Thésaurus des incidents par étape de survenue et par cause	61

I. Introduction

La réorganisation du dispositif d'AMP vigilance^a avec l'analyse et l'exploitation des déclarations reçues dans l'application de télédéclaration AMPVigie et la surveillance des effets indésirables à travers l'exploitation des données du SNDS s'est poursuivie au cours de cette année 2023 montrant l'intérêt de ce double circuit pour la collecte des signaux de vigilance.

Au cours de cette année 2023, l'équipe du Pôle Sécurité Qualité en charge des vigilances au sein de l'Agence de la biomédecine, accompagné par les équipes du Pôle Qualité des Données et de la Direction des Systèmes d'information a travaillé à la refonte de l'application de télédéclaration des événements de vigilance. Ce travail a abouti à une fusion des deux applications de télédéclaration (BIOVigie pour les événements de biovigilance et AMPVigie pour ceux déclarés en AMP vigilance). Un travail sur l'ergonomie de l'application a également été réalisé avec le prestataire sollicité pour ce développement. Les retours des professionnels pour l'amélioration de certains champs ont été pris en compte et de nouveaux champs ont été introduits notamment en AMPvigilance avec l'objectif d'améliorer le traitement des données et leur analyse. Cette nouvelle application du nom de Horus sera mise à disposition des professionnels en 2024.

Cette démarche sera suivie par une refonte des rapports annuels adressés aux CLA et la mise en place d'un Infoservice pour l'AMP vigilance.

Enfin, la formation des professionnels prend une part de plus en plus importante dans l'activité du pôle. En plus du e-learning mis à leur disposition pendant l'été 2023 et des ateliers sur la vigilance et la sécurité sanitaire organisés par l'Agence de la biomédecine dans le cadre de la FFER et auxquels les professionnels sont fidèles, un nouveau format de formation interactive en visioconférence a été développé avec des cas pratiques sur l'identitovigilance et continuera d'être déployé en 2024.

Cette année 2023 est, une nouvelle fois une année très riche en projets, consacrés à l'amélioration des outils, des méthodologies de recueil et d'analyse des signaux de vigilance pour l'amélioration des pratiques de prise en charge des patients et des couples.

^aLa vigilance repose en effet sur les deux composantes prévues par le décret de novembre 2016 : la déclaration des événements graves et inattendus par les professionnels de l'AMP et la surveillance de certains événements attendus.

II. Chiffres clés d'activités

Les chiffres clés relatifs à l'évolution de l'activité d'AMP de 2019 à 2022 sont présentés ci-dessous.

Tableau AMPV1 Evolution de l'activité globale d'AMP entre 2019 et 2022

	2019	2020	2021	2022
Nombre de centres
Nombre de laboratoires d'AMP*	80	72	70	71
Nombre de centres clinico-biologiques et cliniques	105	102	104	104
Nombre total d'inséminations intra-utérines	47140	35852	46939	42930
Inséminations intra-utérines intraconjugales	44145	33638	44465	38165
Inséminations intra-utérines avec sperme de donneur	2995	2214	2474	4765
Nombre total de tentatives réalisées en fécondation in vitro (FIV hors ICSI, ICSI, décongélations)	110975	83288	115675	115896
Selon l'origine des gamètes et des embryons (quelle que soit la technique de FIV)
Intraconjugal	106890	80228	111087	110081
Don de spermatozoïdes	1821	1326	1770	2787
Don d'ovocytes	2099	1572	2677	2818
Accueil d'embryons	151	162	141	172
Non renseignée	14	.	.	38
Selon les techniques (quelle que soit l'origine des gamètes et des embryons)
FIV hors ICSI	20961	14921	21307	20057
ICSI	43737	30494	42729	41624
Décongélation d'embryons	46277	37873	51639	54215
Nombre total de tentatives**	158115	119140	162614	158826

* On entend par « laboratoire d'Assistance Médicale à la Procréation » les laboratoires de biologie médicale pratiquant uniquement en AMP des inséminations intra-utérines et par « centre clinico-biologique » les centres où sont également pratiqués les FIV et les autres techniques d'AMP autorisées. Parmi les centres clinico-biologiques et cliniques certains n'ont pas d'activité de fécondation in vitro : un centre clinico-biologique a pour seule activité, le prélèvement, la préparation, et la conservation d'ovocytes dans le cadre du don, ainsi que le recueil et la préparation de spermatozoïdes dans le cadre du don ; seuls les centres ayant rendu un rapport d'activité dans les délais imposés ont été comptabilisés ;

**Tentatives : inséminations intra-utérines, ou ponctions d'ovocytes dans le cadre des fécondations in vitro (FIV, ICSI), ou décongélations d'embryons en vue de TEC (TEC), ou mises en fécondation (don d'ovocytes) et ou décongélations d'ovocytes (ICSI).

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.

➤ 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 12/07/2024 et concernent les données des déclarations reçues uniquement sur l'année 2023.

Ainsi, comme pour les années précédentes, toutes les modifications de déclarations concernant un évènement constaté en 2023 (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 2024 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.

➤ L'AMP vigilance rapportée à l'activité d'AMP

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, les données d'activités, exprimées en "nombre d'actes d'AMP", sont obtenues à partir des données d'activités collectées par l'Agence de la biomédecine sur l'année N-1 du rapport. Elles permettent de disposer d'un dénominateur pour d'une part estimer le taux de notification d'effets indésirables et d'autre part 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 précédentes, les données ont été consolidées et peuvent dorénavant être considérés comme validées.

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

IV. Bilan des déclarations d'AMP vigilance

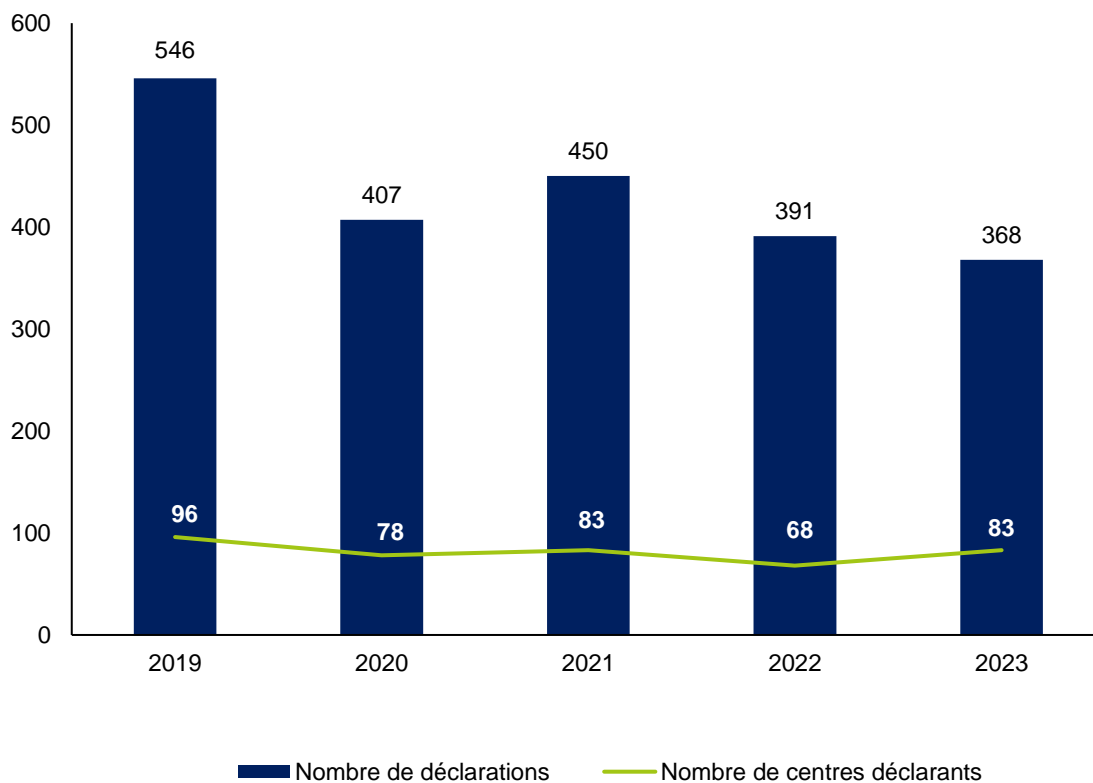
IV.1 Données générales

IV.1.1 Evolution du nombre de déclarations

Entre le 1er janvier 2023 et le 31 décembre 2023, l'Agence de la biomédecine a reçu 368 déclarations^b d'AMP vigilance provenant de 83 centres d'AMP (81 centres clinico-biologiques et 2 laboratoires d'insémination artificielle).

L'évolution du nombre de déclarations d'AMP vigilance et du nombre de centres déclarants est présentée ci-dessous.

Figure AMPV1 Evolution du nombre de déclarations d'AMP vigilance et du nombre de centres déclarants de 2019 à 2023



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

IV.1.2 L'AMP vigilance au sein des établissements

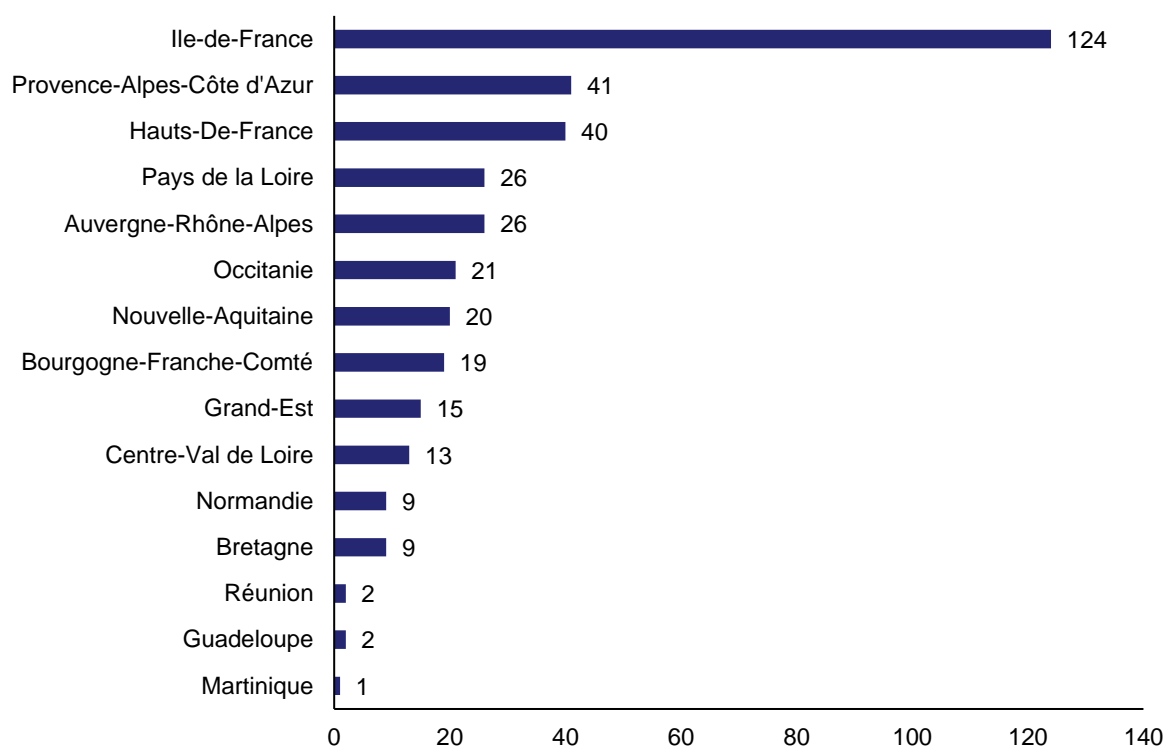
Le nombre de déclarations pour chaque centre d'AMP en 2023 est présenté en Annexe I.

Le nombre moyen de déclarations par centre en 2023 est de 4,4 et le nombre médian est de 3, les extrêmes allant de 1 à 21 déclarations.

En 2023, 25 centres clinico-biologiques n'ont pas effectué de déclaration en AMP vigilance, ce qui représente environ 23,6% des centres d'AMP.

La répartition du nombre de déclarations par région est représentée ci-après.

Figure AMPV2 Répartition des déclarations d'AMP vigilance par région (nouvelle région INSEE) en 2023



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 systématiquement le plus fort taux de notification en vigilance.

IV.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.

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'évènement (partie A) et réunir tous les éléments nécessaires aux investigations à mener, le cas échéant, pour la mise en œuvre de mesures correctives (partie B).

Tableau AMPV2 Délai entre la constatation et la déclaration de l'évènement entre 2019 et 2023

Année de la déclaration	Délai*				Total	
	<= 1 mois**]1 mois - 6 mois]]6 mois - 12 mois]	> 12 mois	N	%
	%	%	%	%		
2019	47.3%	41.9%	9.2%	1.6%	546	100.0%
2020	46.4%	37.8%	13.8%	2.0%	407	100.0%
2021	48.7%	36.0%	11.6%	3.8%	450	100.0%
2022	45.0%	39.9%	12.5%	2.6%	391	100.0%
2023	50.0%	35.6%	12.0%	2.4%	368	100.0%

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

** 31 jours

IV.1.4. Les déclarations hors champ

En 2023, 7 évènements, considérés après évaluation par le pôle sécurité qualité comme « hors champ » ont été déclarés via l'application AMP Vigie. Les déclarations sont considérées « hors champ » et requalifiées en ce sens quand l'évènement déclaré ne correspond pas aux définitions telles que décrites dans le décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif aux dispositifs de biovigilance et de vigilance en assistance médicale à la procréation et qui sont reprises ci-dessous.

Rappel des définitions

Incident

Un incident grave d'AMP vigilance est le fait d'un **accident ou une erreur liée aux activités** portant sur les gamètes, tissus germinaux ou embryons, entraînant ou susceptible d'entraîner :

- Un effet indésirable grave ou inattendu chez les personnes concernées par les activités d'AMP ;
- Une perte importante de gamètes, de tissus germinaux ou d'embryons ;
- Un défaut de qualité ou de sécurité des gamètes, des tissus germinaux ou des embryons ;
- Toute erreur d'attribution des gamètes, tissus germinaux ou embryons.

Deux autres types d'évènements sont aussi des incidents graves d'AMP vigilance :

- La fréquence anormalement élevée de survenue d'incidents ou d'effets indésirables attendus ;
- Toute information concernant le donneur ou le don, découverte de façon fortuite après le prélèvement et dont les conséquences sont susceptibles d'entraîner un risque pour la santé des personnes qui ont recours à un don dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation ou en sont issues.

Effet indésirable

Dans le cadre de l'AMP vigilance, un effet indésirable est une réaction nocive survenant chez les personnes concernées par l'AMP (donneur(se)s, patient(e)s et personnes qui en sont issues) **liée ou susceptible d'être liée aux gamètes, tissus germinaux ou embryons ou aux activités d'AMP.**

Un effet indésirable grave est un effet indésirable ayant entraîné la mort ou ayant mis la vie en danger, entraîné une invalidité ou une incapacité, ou provoqué ou prolongé une hospitalisation ou tout autre état morbide.

.../...

Un effet indésirable inattendu est un effet indésirable grave ou non-grave dont la nature, la sévérité, l'évolution n'est pas attendue au regard des critères définis par l'Agence de la biomédecine ou compte tenu de l'état de santé des personnes concernées.

Les déclarations qui ont été évaluées comme « hors champ » en 2023 sont détaillées comme suit.

- Accident de travail d'un personnel du laboratoire lors du détachement accidentel d'un flexible d'azote ;
- Découverte d'un défaut au niveau de la platine chauffante sous la hotte du secteur viral.

Ces deux incidents n'ont pas entraîné d'effet indésirable grave ou inattendu chez les personnes concernées par les activités d'AMP ; ni de perte de gamètes, de tissus germinaux ou d'embryons ou d'erreur d'attribution.

- Survenue d'une pancréatite en cours de stimulation dont l'imputabilité de survenue a été jugée exclue au process de stimulation ;
- Ponction blanche sans cause retrouvée (pas d'erreur de traitement ni dans la posologie, ni dans l'administration).

Ces deux évènements ne sont pas des réactions nocives liées ou susceptibles d'être liées aux gamètes, tissus germinaux ou embryons ou aux activités d'AMP.

Point sur les malformations fœtales

Le décret d'AMP vigilance de 2016 a ajouté à la liste des personnes concernées par l'AMP vigilance les « personnes [...] qui en sont issues ».

Par analogie, des déclarations concernant des interruptions médicales de grossesse dans les suites de la découverte de malformations fœtales ou d'anomalies chromosomiques sont parfois adressées à l'Agence de la biomédecine.

Trois déclarations de ce type ont été adressées à l'Agence de la biomédecine en 2023.

Les déclarations ci-dessous ont été classées hors champ, le dispositif d'AMP vigilance ne concerne pas le suivi de la grossesse et ses éventuelles complications lorsqu'elles n'ont pas de lien avec l'AMP, dans la mesure où il n'y a pas d'axe d'amélioration à proposer pour l'AMP. Par ailleurs, il est à noter que l'interruption médicale de grossesse n'est pas un effet survenu sur une personne issue d'une AMP ; en effet, le fœtus n'est pas une personne au sens juridique.

- Diagnostic de trisomie 18 et fausse couche à 20 SA ;
- Diagnostic d'une trisomie 21 interruption médicale de grossesse suite au diagnostic d'une trisomie 21 ;
- Mort fœtale in utéro et expulsion à 17 SA.

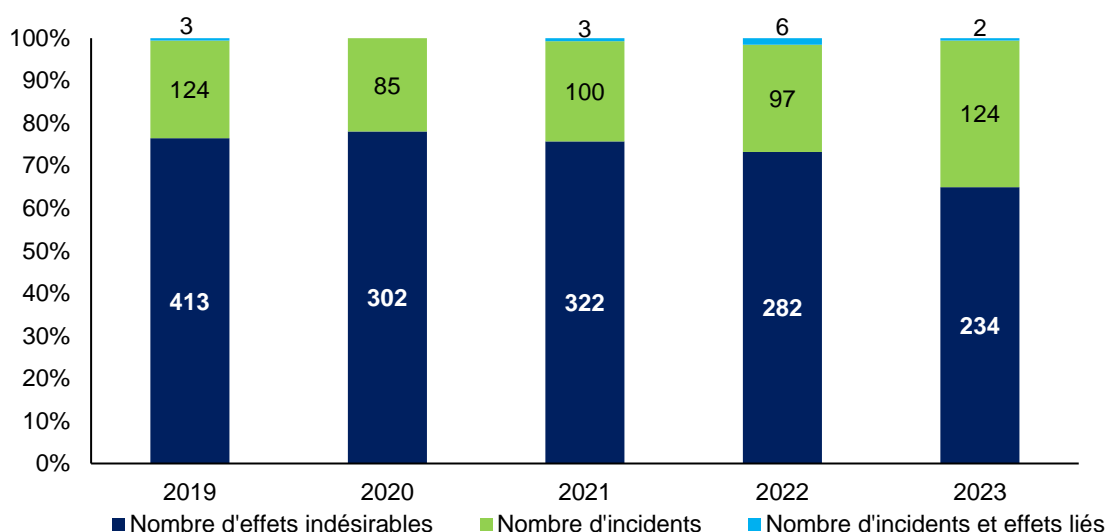
A noter que pour deux de ces déclarations la classification en « hors champ » a été posée par défaut en l'absence de réponse aux questions sur AMPVigie, les informations attendues concernaient le recours ou non à un don de gamètes. Si tel était le cas, ces évènements pourraient relever de l'AMP vigilance au titre de l'information post-don, à savoir tel que défini dans le décret de 2016, « [...] Toute information concernant le donneur ou le don, découverte de façon fortuite après le prélèvement et dont les conséquences sont susceptibles d'entraîner un risque pour la santé des personnes qui ont recours à un don dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation ou en sont issues [...] ».

IV.1.5. Evolution du nombre d'incidents et effets indésirables

En 2023, l'Agence de la biomédecine a reçu 360 déclarations qui entrent dans le champ de l'AMP Vigilance. Elles sont réparties en 234 déclarations d'effets indésirables, 124 déclarations d'incidents et 2 incidents et effets indésirables liés.

L'évolution du nombre d'effets indésirables et d'incidents est présentée ci-dessous.

Figure AMPV3 Evolution du nombre d'effets indésirables et d'incidents de 2019 à 2023



IV.2 Les effets indésirables

IV.2.1 Chiffres clés

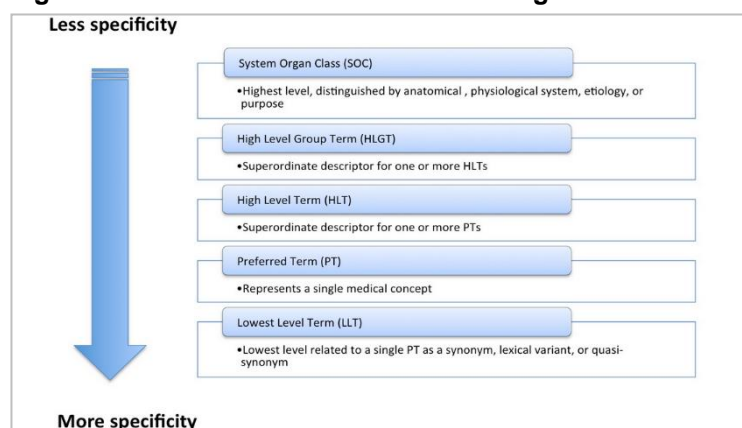
Parmi les 360 déclarations d'événements indésirables, l'Agence de la biomédecine a reçu 236 déclarations d'effets indésirables. En 2023, la proportion d'effets indésirables a baissé et représente 65% des événements déclarés, ce qui s'explique par le fait que l'Agence de la biomédecine a demandé aux centres d'AMP de ne plus déclarer certains types d'effets indésirables notamment les syndromes d'hyperstimulation ovarienne (SHO).

Pour rappel, 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 effets indésirables considérés comme « attendus ». Seuls les effets indésirables inattendus sont désormais à déclarer en AMP vigilance.

IV.2.2 Typage des effets indésirables

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 AMPV4).

Figure AMPV4. Hiérarchie de la terminologie MedDRA



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

- SOC = classification par discipline médicale (concept le plus large) (ex : affections des organes de la reproduction, affections vasculaires, infections)
- HLGT = 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 2023 a été codé selon cette terminologie en choisissant un ou deux termes spécifiques (PT ou LLT). Un PT/LLT peut être rattaché à plusieurs SOC ; il a été décidé, 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.

IV.2.3 Répartition des effets indésirables par discipline médicale

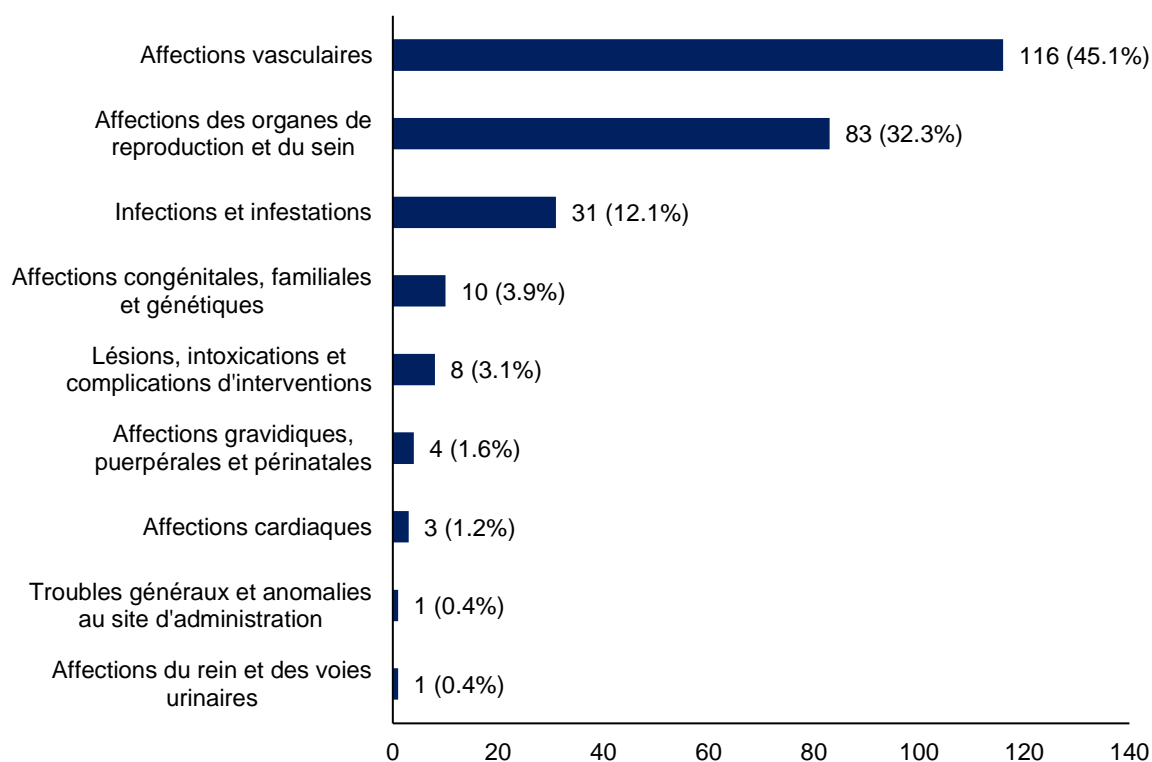
Pour une déclaration d'EI, il est possible de qualifier cet événement avec plus d'un PT ou LLT, le nombre d'EI présenté par la suite sera donc supérieur au nombre de déclarations d'EI. En 2023, 257 typologies ont été rapportées pour 236 déclarations d'EI.

En 2023, on remarque que les 3 types d'effets indésirables (EI) le plus souvent rapportés sont :

- Les affections vasculaires qui représentent 45,1% des EI (hémopéritoines, thromboses...)
- Les affections des organes de reproduction et du sein qui représentent 32,3% des EI (hyperstimulations ovariennes et leurs conséquences)
- Les infections qui représentent 12,1% des EI (abcès, pyosalpinx, pelvipéritonite...)

La répartition des effets indésirables par discipline médicale est représentée ci-après.

Figure AMPV5 Répartition des effets indésirables en 2023 par system organ class (SOC) selon MedDRA



IV.2.3.1 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 2023 est représentée ci-dessous.

En 2023, 32,3% des déclarations d'effets indésirables concernent des complications relatives aux affections des organes de la reproduction et du sein (83/257). Cette catégorie n'est plus la première catégorie des effets indésirables déclarés. Cette diminution est le reflet des nouvelles modalités de gestion des SHO et de la mise en place de la biosurveillance en AMP vigilance (cf. chapitre V.3 « Identification et la mise en place d'un système de surveillance des effets indésirables dans le Système national des données de santé » et chapitre V.4 « Mise en place de la surveillance des effets indésirables : exemple des syndromes d'hyperstimulation ovarienne et V.4 « Identification et la mise en place d'un système de surveillance des effets indésirables dans le Système national des données de santé »).

Il s'agit essentiellement des syndromes d'hyperstimulation ovarienne (SHO) et des torsions d'annexe qui représentent respectivement 79,5% (66/83) et 18,1% (15/83) des affections des organes de la reproduction et respectivement 25,7% (66/257) et 5,8% (15/257) des effets indésirables déclarés.

Figure AMPV6 Répartition des effets indésirables relatifs aux affections des organes de reproduction et du sein en 2023

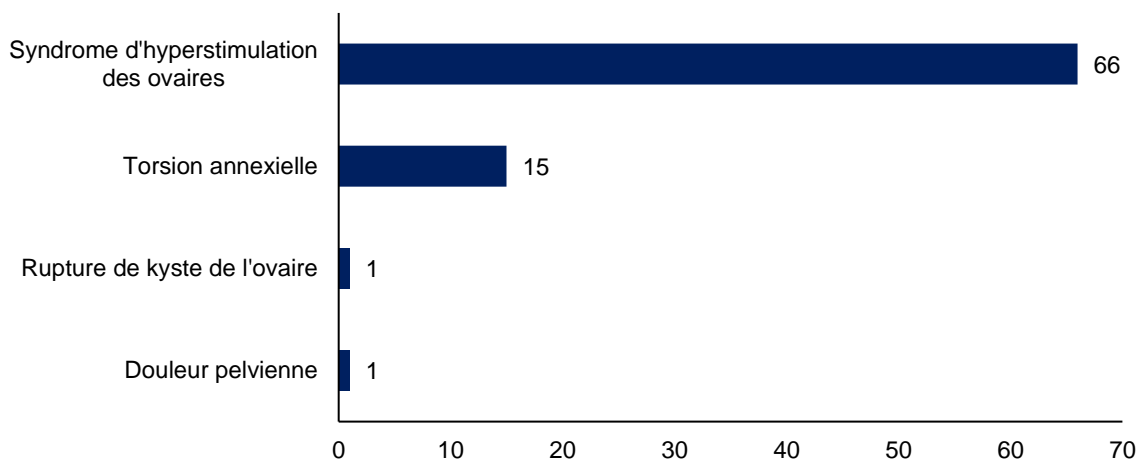
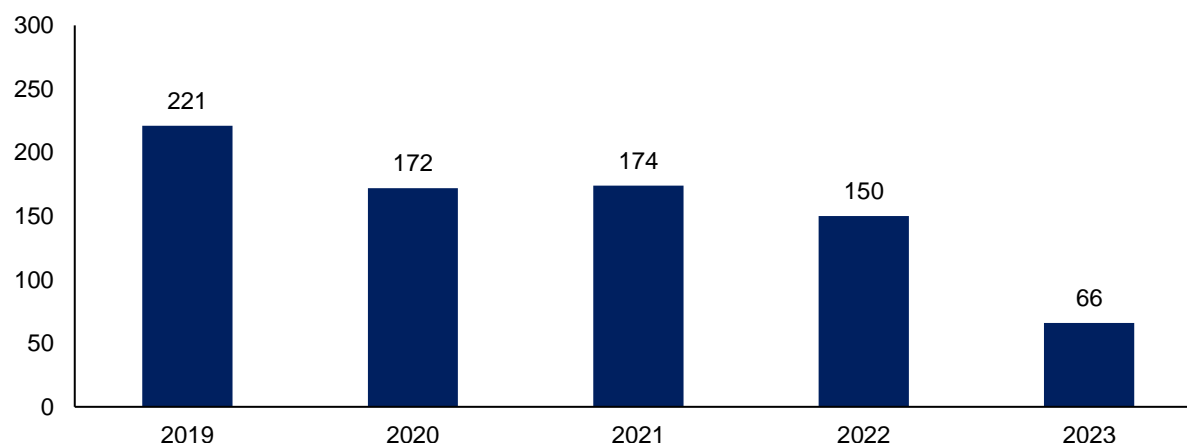


Figure AMPV7 Evolution des déclarations effet indésirable « syndrome d'hyperstimulation ovarienne » de 2019 à 2023

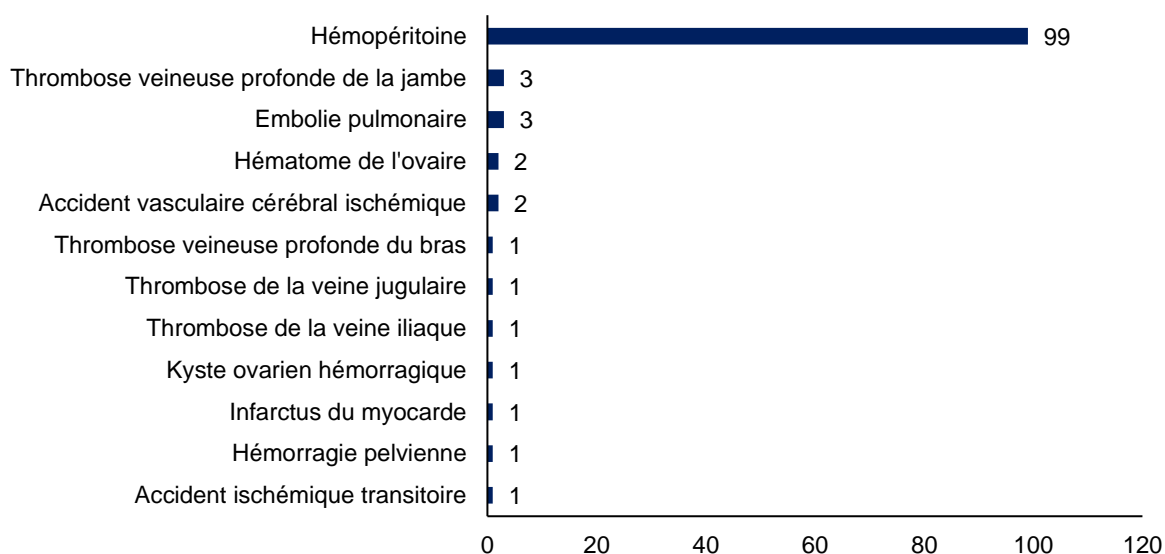


Depuis janvier 2023, l'Agence de la biomédecine a mis en place progressivement une surveillance des SHO dans le Système National des Données de Santé (SNDS) et a demandé aux centres d'AMP de ne déclarer que certains type d'HSO dans AMP Vigie (cf. ci-dessus). A noter que la majorité des SHO déclarés en 2023 ne correspond pas aux critères précisés dans le courrier de mise en place du nouveau système de surveillance.

IV.2.3.2 Répartition des effets indésirables relatifs aux affections vasculaires

La répartition des effets indésirables relatifs aux affections vasculaires en 2023 est représentée ci-dessous.

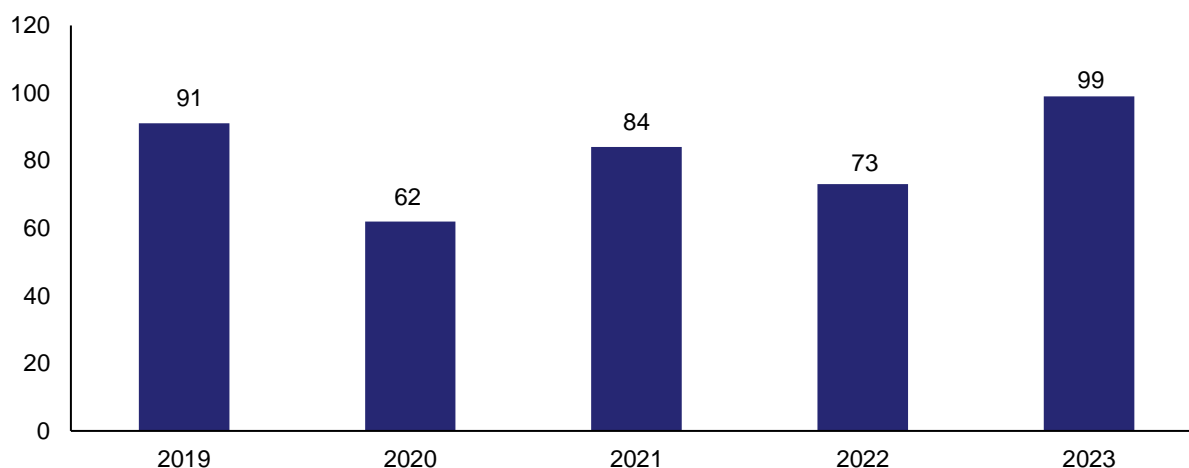
Figure AMPV8 Répartition des effets indésirables relatifs aux affections vasculaires en 2023



En 2023, les affections vasculaires représentent 45,1% (116 cas) des effets indésirables déclarés. Les hémopéritonies post-ponctions ovariennes représentent tous les ans une part importante des déclarations d'effets indésirables. Ces hémopéritonies représentent 85,3% des affections vasculaires déclarées et 38,5% des effets indésirables déclarés.

Du fait de cette importante représentativité et compte tenu de leur criticité potentielle, ils ont fait l'objet d'une étude cas / témoin sur plusieurs années et sont tout particulièrement suivis en AMP vigilance (cf. chapitre V.2 Enquête « Hémopéritonies »).

Figure AMPV9 Evolution des déclarations effet indésirable « hémopéritoine » de 2019 à 2023



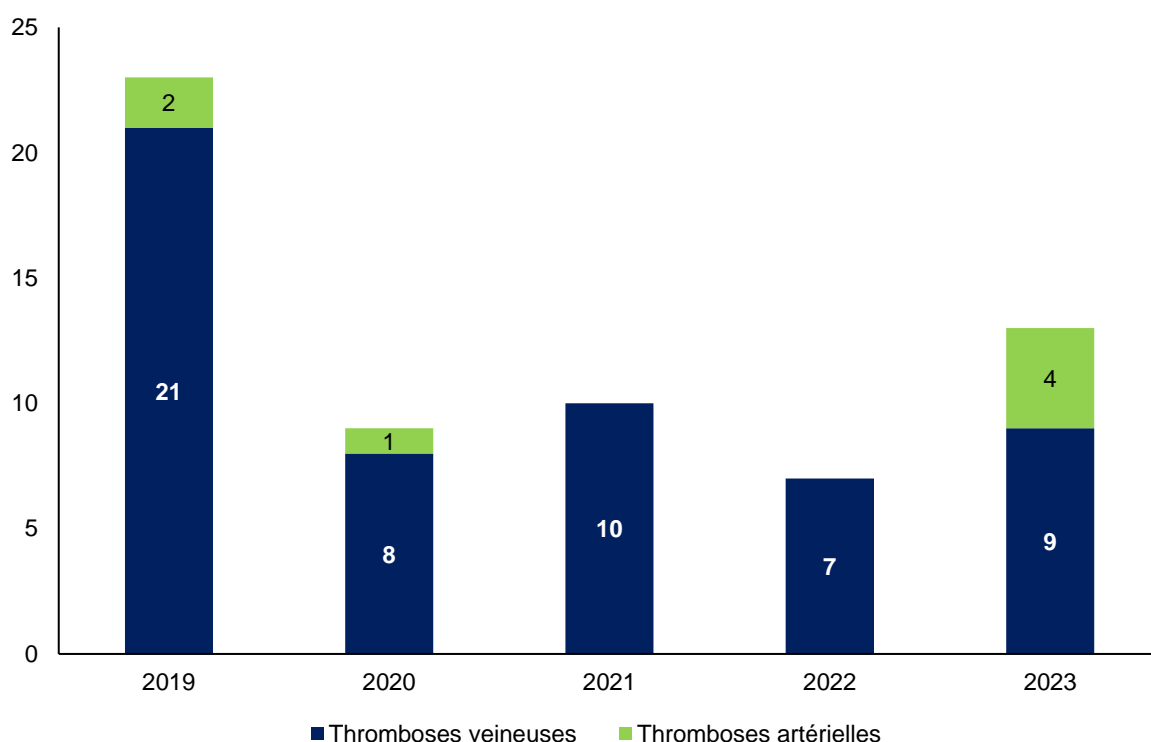
Sur les cinq dernières années, les hémopéritoines représentent en moyenne $81,8 \pm 15$ déclarations par an. Depuis 2019, les hémopéritoines représentent entre 20% et 42% des effets indésirables déclarés.

Thromboses artérielles et veineuses

L'Agence de la biomédecine, sur la base des accidents thrombo-emboliques rapportés dans le dispositif d'AMP vigilance, a considéré dès 2011 qu'il était opportun de faire un point des connaissances des facteurs de risque de survenue de ces événements liés aux procédures d'AMP et liés aux patientes. Dans ce contexte, l'Agence de la biomédecine a décidé d'élaborer des recommandations selon la méthode du consensus formalisé et de demander le label de ces recommandations auprès de la Haute Autorité de Santé (HAS). Ces recommandations ont pour but d'améliorer la prévention et la prise en charge des patientes dans le cadre d'une AMP en termes de thromboses artérielles et veineuses. Elles ont été diffusées en 2013. A ce jour, elles sont en cours d'actualisation (cf. chapitre V.5 « Mise à jour des recommandations thromboses et AMP »).

En 2023, les accidents thrombo-emboliques représentent encore 11,2% (13/116) des affections vasculaires et 5,1% des effets indésirables déclarés. Parmi ces thromboses, il s'agit majoritairement de thromboses veineuses (9) dont trois embolies pulmonaires). Parmi ces 13 événements, un accident thrombo-embolique est survenu après un transfert d'embryon congelé (TEC) pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (embolie pulmonaire) et un accident vasculaire cérébral est survenu chez un homme au décours immédiat de son recueil (cf. ci-après).

Figure AMPV10 Evolution des événements thrombotiques artériels et veineux de 2019 à 2023



Sur les cinq dernières années, les événements thrombo-emboliques représentent en moyenne $12,4 \pm 6,3$ déclarations par an. A l'exception de l'année 2019, où l'on a observé une augmentation de 50% de ces déclarations, leur nombre est stable sur les autres années et se situe autour d'une dizaine de déclarations par année. Depuis 2019, les événements thrombo-emboliques représentent entre 2% et 5% des effets indésirables déclarés. Le plus souvent, on observe des thromboses veineuses.

A noter en 2023, la survenue d'un accident thrombo-embolique artériel cérébral chez un patient au décours immédiat de son recueil de sperme.

Le patient qui a présenté une confusion et des troubles mnésiques au sortir de la cabine a aussitôt été pris en charge aux urgences de l'établissement d'AMP puis en neurologie vasculaire. Le bilan de cet ictus amnésique a mis en évidence un syndrome de Moya Moya. Le patient âgé de 55 ans ne présentait pas d'antécédent particulier. Un traitement des facteurs de risque cardiovasculaires a été instauré.

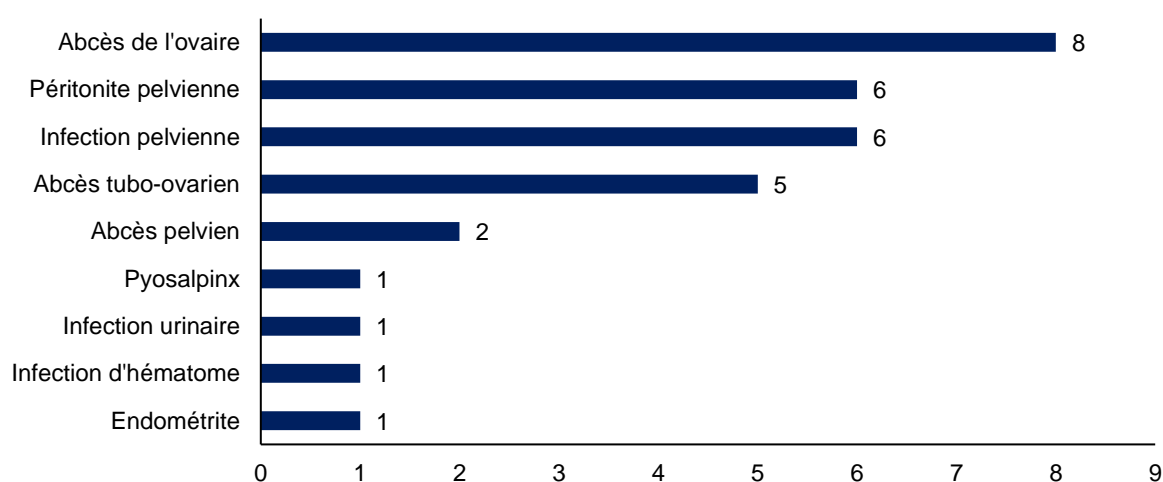
L'imputabilité de survenue de cet évènement a été évaluée comme possible, le recueil par masturbation a pu induire une augmentation de la pression artérielle et entraîner un infarctus cérébral sur occlusion de l'artère M1 proximale droite du fait d'un syndrome Moya Moya non connu jusqu'à ce moment-là et révélé par cet épisode.

Un nouveau recueil de sperme a été programmé à 2 mois post-hospitalisation : bien que le volume ait été faible, il a été décidé de ne pas en reprogrammer afin de limiter le stress du patient.

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

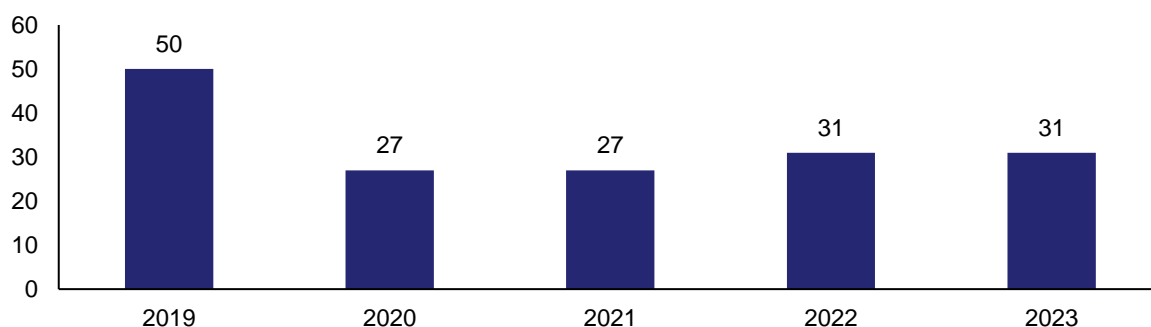
La répartition des effets indésirables relatifs aux infections et infestations en 2023 est représentée ci-dessous.

Figure AMPV11 Répartition des effets indésirables relatifs aux infections et infestations en 2023



En 2023, environ 12,1% des déclarations d'effets indésirables concernent des complications relatives aux infections et aux infestations (31/257). Ces évènements infectieux au décours de ponctions folliculaires concernent principalement des infections liées aux organes de reproduction et notamment des abcès. Parmi ces 31 infections, aucune infection n'est survenue en post-TEC, 6 sont survenues chez des patientes prises en charge en préservation de la fertilité et 1 est survenue après insémination.

Figure AMPV12 Evolution des évènements infectieux de 2019 à 2023



Sur les cinq dernières années, les infections représentent en moyenne $33,2 \pm 9,6$ déclarations par an. A l'exception de 2019 où on a observé une augmentation de 43% de ces déclarations par rapport à

l'année précédente, pour les années suivantes, ce nombre est stable ; les infections représentent entre 8% et 13% des effets indésirables déclarés.

En 2023 deux déclarations relatives à la survenue d'une infection post-ponction ont été évaluées en gravité G4 mais d'évolution favorable. Une patiente a été hospitalisée en réanimation devant un sepsis sévère dans un contexte de prise en charge d'une infertilité en rapport avec une endométriose profonde avec exclusion tubaire bilatérale. Pour l'autre patiente, l'évolution a été compliquée et longue (22 jours d'hospitalisation) avec notamment une évolution initiale défavorable constatée devant la persistance d'un syndrome inflammatoire biologique majeur et d'une hyperthermie malgré une triple antibiothérapie. Deux drainages d'endomètre par radiologie interventionnelle ont été nécessaires. Après avis spécialisé en infectiologie, l'antibiothérapie a été modifiée et a permis la disparition de la symptomatologie infectieuse et la négativité des examens bactériologiques de contrôle. Un incident est corrélé à cet évènement, selon les procédures du centre, la patiente aurait dû bénéficier d'une antibioprophylaxie au moment de la ponction et qui n'a pas été prescrite.

IV.2.3.4 Autres effets indésirables

La répartition des effets indésirables relatifs aux autres SOC en 2023 (en dehors des SOC infections et infestations, affections vasculaires et affections des organes de reproduction et du sein) est représentée ci-dessous.

Tableau AMPV3 Répartition des effets indésirables déclarés en 2023

MedDRA_SOC	MedDRA_PT_LLТ	Nombre de déclaration
Affections cardiaques	Cardiomyopathie Tako-Tsubo	1
	Cardiomyopathie provoquée par le stress	1
	Myocardite aiguë	1
Affections congénitales, familiales et génétiques	Atrésie des voies biliaires	1
	Déficience en cofacteur molybdène	1
	Hyperplasie surrénalienne congénitale	1
	Malformations congénitales	4
	Scaphocéphalie	1
	Surdité congénitale	1
	Syndrome de Sturge-Weber	1
Affections du rein et des voies urinaires	Dilatation pyélocalicelle	1
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	Grossesse extra-utérine	2
	Grossesse multiple	2
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Inhalation pulmonaire à l'induction anesthésique	1
	Lésion de l'uretère	2
	Lésion à la vessie	4
	Nécrobiose	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	1

La catégorie « Affections cardiaques » comporte trois déclarations.

- Concernant la cardiomyopathie de stress : elle a entraîné un œdème aigu du poumon. Deux hypothèses ont été initialement évoquées, un stress intense ou une erreur d'injection lors de l'anesthésie avec injection d'adrénaline. Une RMM a été mise en place, la seconde hypothèse a été retenue et des mesures correctives ont été mises en place. Cet évènement a également bénéficié d'une déclaration d'EIGS*^c auprès de l'ARS.

- Concernant le syndrome de Tako Tsubo : la patiente a présenté une douleur constrictive avec irradiation cervicale à H1 post-ponction associée à des céphalées, des vomissements et à une hypotension. L'ECG met en évidence un bigéminisme et un aspect transitoire de tachycardie supraventriculaire. Un ECG 12 dérivations est pratiqué qui met en évidence un sus-décalage en avR et V1 avec un sous décalage diffus. La douleur cède spontanément en quelques minutes et l'ECG se normalise.
L'angio TDM et l'échographie transthoracique qui sont pratiqués ne montrent pas d'anomalies. La troponine est à 50 ng/ml. La patiente est transférée en USIC. La coronarographie montre des troubles de la cinétique segmentaire compatible avec un Tako Tsubo inversé (hypokinésie basale, hyperkinésie apicale). L'IRM cardiaque montre également un aspect compatible avec un Tako Tsubo inversé, intéressant la collerette basale. Concernant la prise en charge ultérieure de l'AMP de cette patiente, il est décidé en concertation avec le cardiologue de prévoir un transfert d'embryon congelé sous un protocole adapté.

- Concernant la myocardite aiguë : la patiente a été hospitalisée en USIC devant la survenue d'un épisode d'hypotension artérielle sévère en post-ponction précoce (3 heures). Le bilan n'a pas retrouvé d'hémopéritoine, pas de trouble de rythme, pas d'embolie pulmonaire. Une IRM cardiaque est pratiquée et met en évidence des signes en faveur d'une myocardite. La patiente n'a pas d'antécédent cardiologique. Le reste du bilan ne retrouve pas d'anomalie particulière notamment le bilan infectieux. L'évolution clinique de la patiente est favorable. Concernant la prise en charge ultérieure de l'AMP de cette patiente, il est décidé de ne pas prévoir de nouvelle ponction, la patiente ayant bientôt 43 ans.

La catégorie « Affections congénitales, familiales et génétiques » est uniquement le fait d'effets survenus chez des personnes issues d'une AMP et sont détaillées dans le chapitre IV.2.5 Evénements enfants issus d'une AMP.

IV.2.4 Evénements donneur/donneuse

Parmi les 257 effets indésirables, 7 déclarations concernaient les donneuses. En 2023, il n'y a eu aucune déclaration concernant les donneurs de spermatozoïdes.

Tableau AMPV4 Effets indésirables donneuse par SOC et PT/LLT

MedDRA_SOC	MedDRA_PT_LL	Nombre de déclarations
Affections des organes de reproduction et du sein	Syndrome d'hyperstimulation des ovaires	3
	Torsion annexielle	1
Affections vasculaires	Hémopéritoine	4

Pour ces sept évènements, la gravité a été cotée G3 et l'hospitalisation assez courte (2 et 6 jours).

^c EIGS : évènement indésirable grave lié aux soins

IV.2.5 Evénements personnes issues d'une AMP

La déclaration des EI relatifs aux personnes issues d'une AMP a été introduite en 2016 par décret, mais peu de déclarations sont effectivement reçues. Cette année, 9 déclarations ont été enregistrées. Les pédiatres et les médecins généralistes qui sont le plus souvent les médecins de première intention de ces patients ne connaissent pas forcément le circuit d'AMP vigilance.

Tableau AMPV5 : Effets indésirables enfants issus d'AMP par SOC et PT/LLT

MedDRA_SOC	MedDRA_PT_LL	Nombre de déclarations
Affections congénitales, familiales et génétiques	Atrésie des voies biliaires	1
	Déficiences en cofacteur molybdène	1
	Hyperplasie surrénalienne congénitale	1
	Malformations congénitales	3
	Scaphocéphalie	1
	Surdités congénitales	1
	Syndrome de Sturge-Weber	1

Ce suivi est une préoccupation des professionnels de l'AMP et ce sujet est régulièrement abordé lors des groupes de travail avec l'Agence de la biomédecine ; l'accès récent de l'Agence de la biomédecine aux données du Système national des Données de Santé (SNDS) va permettre d'explorer et d'analyser ces événements. Cette surveillance sera alors complémentaire du circuit de déclaration en AMP vigilance.

Parmi les événements déclarés en 2023, une seule déclaration a fait état d'un décès (gravité G5). Il s'agissait d'un effet survenu chez un enfant issu d'une AMP avec don de gamètes. Une maladie métabolique a été suspectée chez l'enfant admis en réanimation infantile à la naissance pour convulsions précoces d'évolution défavorable. Il avait également été décelé des anomalies échographiques pendant la grossesse, mais les investigations menées n'avaient rien décelé de particulier. Le bilan génétique pratiqué chez l'enfant a mis en évidence une hétérozygotie pour 2 variants dans le gène SUOX qui confirme le diagnostic de déficit isolé en sulfite oxydase. Un bilan a été également pratiqué chez la mère et a montré que celle-ci était porteuse saine du déficit en sulfite oxydase. La prévalence de cette maladie génétique est très faible, mais par principe de précaution, les paillettes de ce donneur ont été exclues.

Pour la plupart de ces déclarations, l'imputabilité de survenue de l'effet a été évaluée comme « Non évaluable ».

Pour sensibiliser les professionnels, une formation en e-learning sur l'AMP vigilance est disponible depuis l'été 2023 (cf. chapitre V.7 Parcours de formation en AMP vigilance) en partenariat avec le pôle de formation de l'ABM. Elle comprend deux parcours selon que le participant est CLA ou professionnel de santé non CLA (pédiatre, généraliste, ...).

IV.2.6 Gravité et conséquences

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

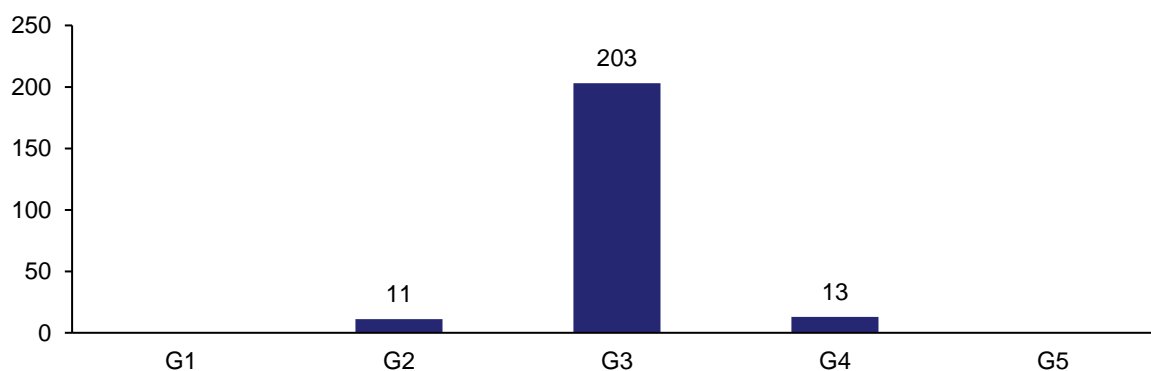
Il existe 5 niveaux de gravité allant de G1 à G5 dont les définitions sont explicitées dans le tableau ci-dessous.

	Classe de gravité	Intitulé de la classe	Nature des conséquences
NON GRAVE	G1	Négligeable	Simple consultation médicale
	G2	Modérée	Manifestations cliniques ou biologiques nécessitant un suivi médical sans hospitalisation
GRAVE	G3	Sévère	Manifestations cliniques ou biologiques entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant, prolongeant ou compliquant une hospitalisation ou tout autre état morbide, ou nécessitant une intervention médicale ou chirurgicale pour éviter un dommage permanent ou la défaillance d'une fonction corporelle. <u>A noter</u> : les infections sévères susceptibles d'avoir été transmises par le produit biologique ou les activités d'AMP doivent systématiquement être déclarées et ceci à un niveau de gravité supérieur ou égal à 3.
	G4	Majeure	Menace vitale immédiate
	G5	Décès	

Après la réception de chaque déclaration, l'Agence de la biomédecine réévalue le niveau de gravité pour s'assurer d'une utilisation cohérente de l'échelle pour l'ensemble des événements déclarés dans AMP Vigie ou attribue une gravité à cet événement si cela n'a pas déjà été fait par le déclarant.

Le nombre de déclarations en 2023, selon le niveau de gravité des effets indésirables observés chez les personnes ayant recours à l'AMP, est présenté sur la figure ci-dessous.

Figure AMPV13 Nombre de déclarations par niveau de gravité (G1 à G5) en 2023 (personnes ayant bénéficié d'une AMP)



En 2023, les effets indésirables graves (gravité G3 et au-delà) représentent 94,3% des déclarations d'effets indésirables (n= 214). Cette proportion importante d'effets indésirables graves est directement liée au nombre de SHO avec hospitalisation et d'hémopéritoines qui sont déclarés et cotés avec une gravité G3.

Concernant les déclarations de gravité G4, elles sont le fait d'effets indésirables survenus dans les groupes SOC suivants : « affections vasculaires » (1 embolie pulmonaire ; 4 hémopéritoines) ; « affections cardiaques » (1 syndrome de Tako Tsubo ; 1 cardiomyopathie provoquée par le stress) ; « affections des organes de reproduction et du sein » (3 syndromes d'hyperstimulation des ovaires qui ont été déclarés tel que précisé dans les nouvelles modalités de gestion des SHO, cf. V.4 Mise en place de la surveillance des effets indésirables : exemple des syndromes d'hyperstimulation ovarienne) ;

« infections et infestations » (1 abcès pelvien ; 1 péritonite pelvienne) ; « lésions, intoxications et complications d'interventions » (1 lésion à la vessie).

La fréquence des déclarations d'effets indésirables ayant entraîné une hospitalisation chez les personnes ayant recours à l'AMP pour l'année 2023 est reportée ci-dessous.

Tableau AMPV6 : Nombre de déclarations d'effets indésirables ayant entraîné une hospitalisation chez les personnes ayant recours à l'AMP (2023)

Conséquences	N
Hospitalisation sans mise en jeu du pronostic vital	157
Hospitalisation et mise en jeu du pronostic vital	39
Hospitalisation et mise en jeu du pronostic vital non connue	13
Hospitalisation non renseignée	3
Aucune hospitalisation	15
Total (événements chez le patient)	227

On constate que 92,1 % des EI déclarés ont entraîné une hospitalisation. Cette information n'a pas été transmise pour 1,3 % des déclarations. Parmi les EI ayant nécessité une hospitalisation, environ 18,7 % (39/209) ont été déclarés comme pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Les durées d'hospitalisation en fonction du type d'effet indésirable sont présentées ci-dessous.

Tableau AMPV7 : Durée d'hospitalisation (jours) des personnes ayant recours à l'AMP selon le type d'effet indésirable en 2023

PT LLT	N*	Moyenne	Écart-type	Médiane
Abcès de l'ovaire	8	5,9	2,4	5,5
Abcès pelvien	2	12,5	13,4	12,5
Abcès tubo-ovarien	5	5,2	2,3	5
Accident ischémique transitoire	1	5,0	0	5
Accident vasculaire cérébral ischémique	2	4,0	0	4
Cardiomyopathie Tako-Tsubo	1	14,0	0	14
Cardiomyopathie provoquée par le stress	1	5,0	0	5
Dilatation pyélocalicielle	1	4,0	0	4
Douleur pelvienne	1	4,0	0	4
Embolie pulmonaire	3	3,5	0,7	3,5
Grossesse extra-utérine	2	3,5	0,7	3,5
Hématome de l'ovaire	2	2,0	1,4	2
Hémopéritoine	96	2,3	1,3	2
Infarctus du myocarde	1	8,0	0	8
Infection d'hématome	1	6,0	0	6
Infection pelvienne	3	5,7	3,1	5
Infection urinaire	1	4,0	0	4
Inhalation pulmonaire à l'induction anesthésique	1	1,0	0	1
Kyste ovarien hémorragique	1	5,0	0	5
Lésion de l'uretère	2	4,0	1,4	4
Lésion à la vessie	4	4,5	6,4	1,5
Myocardite aiguë	1	5,0	0	5
Péritonite pelvienne	2	0	0	0
Syndrome d'hyperstimulation des ovaires	55	5,5	5,0	4
Torsion annexielle	11	2,0	0,9	2
Total	208	5,1	3,2	4

* Nombre d'effets indésirables avec hospitalisation

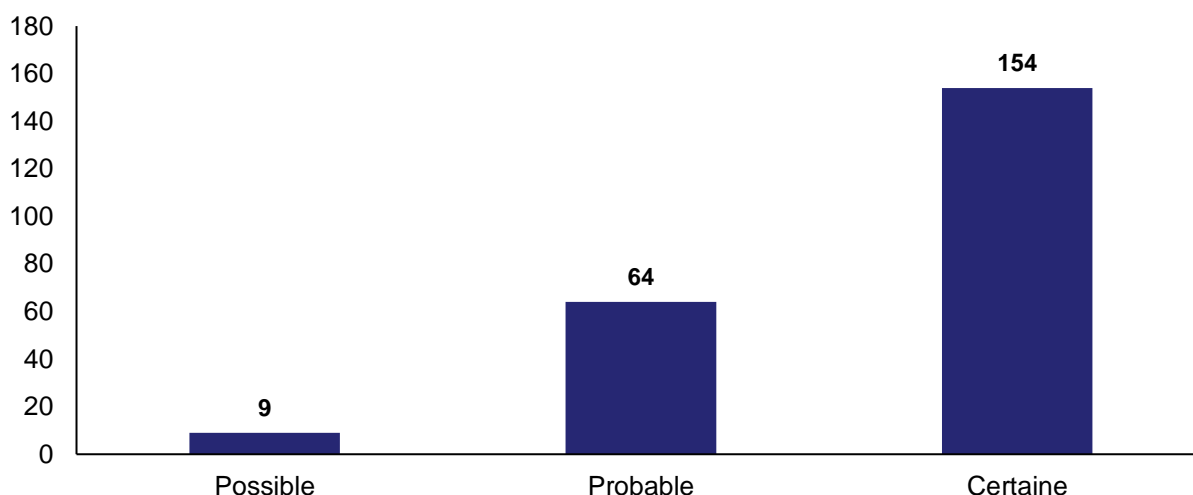
Le nombre total de jours d'hospitalisation de l'ensemble des EI déclarés représente 755 jours. Pour l'ensemble des effets indésirables avec hospitalisation, la durée moyenne du séjour a été de 5,1 jours avec une médiane à 4 jours. En 2023, les durées moyennes d'hospitalisation les plus longues s'observent pour les complications infectieuses et les affections cardiaques.

IV.2.7 Imputabilité

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'évènement indésirable et celui retenu après investigation du cas. Il s'agit donc d'une estimation initiale (au moment de la déclaration – partie A) 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 pour l'ensemble des évènements déclarés dans AMP Vigie ou attribue une imputabilité à cet évènement si cela n'a pas déjà été fait par le déclarant.

La répartition des effets indésirables observés chez les personnes ayant recours à une AMP en fonction de l'imputabilité est présentée ci-dessous.

Figure AMPV14 : Répartition des effets indésirables selon le niveau d'imputabilité lié aux activités d'AMP en 2023



L'imputabilité des effets indésirables déclarés a été évaluée le plus souvent comme certaine (67,8%) en raison d'un lien connu entre l'activité d'AMP et la survenue de l'effet indésirable. Cette relation est quasi systématique pour les syndromes d'hyperstimulation ovarienne et les hémopéritoïnes.

Il n'y a pas eu de déclaration pour laquelle l'imputabilité aurait été évaluée en exclue/improbable, si tel était le cas, elles ont été classées « hors champ ».

IV.2.8 Actions entreprises par les centres

En 2023, les mesures correctives mises en œuvre par les centres suite à un effet indésirable et renseignées dans les déclarations sont présentées ci-dessous.

Tableaux AMPV8 Mesures correctives entreprises par le centre concernant les effets indésirables en 2023

Indicateurs	N
Mesures concernant le(s) patient(s) / couple(s)	57
Mesures concernant l'équipement - le matériel	30
Mesures concernant le système d'information	6
Mesures concernant le personnel	16
Mesures organisationnelles concernant le processus d'AMP	11
Total	120
Nombre de centres	37
Nombre de déclarations	100

Des mesures correctives ont été mises en place par 37 centres d'AMP sur les 68 centres ayant déclaré un effet indésirable, ce qui représente 54% (37/68) des centres. Il s'agissait, dans 57% (57/100) des déclarations, de mesures concernant le patient ou le couple. A la lecture des déclarations, on constate que le plus souvent les mesures décrites sont en fait des mesures de prise en charge et non des mesures correctives d'amélioration des pratiques. Dans 16% des déclarations, les centres ont mis en place des mesures concernant le personnel et dans 11% des cas, les centres ont mis en place des mesures de type organisationnelle concernant le processus.

IV.2.9 Transmission à une autre vigilance

En 2023, 8,9% des déclarations d'effets indésirables (21/236), ont fait l'objet d'un signalement à une autre vigilance. Il s'agissait principalement d'une transmission à la pharmacovigilance.

A noter que les SHO faisant désormais l'objet d'une biosurveillance, ils ne seront de ce fait déclarés que dans quelques cas. Par ailleurs, il n'est plus rappelé systématiquement aux CLA la nécessité d'une déclaration en pharmacovigilance.

Ce nouveau système ne modifie pas les modalités de déclarations aux autres vigilances.

Pour rappel, la pharmacovigilance^d consiste à recueillir des informations utiles à la surveillance des médicaments, y compris des informations sur les effets indésirables présumés, en cas d'utilisation d'un médicament :

- Conformément aux termes de son autorisation de mise sur le marché ;
- Lors de toute autre utilisation : surdosage, mésusage, abus de médicaments, erreurs médicamenteuses.

Elle repose sur :

- Le signalement des effets indésirables par les professionnels de santé et les industriels ;
- Le recueil, l'exploitation et l'évaluation de toute information concernant le risque d'effets indésirables ;
- La réalisation d'études ou de travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments ;
- La mise en place d'actions nécessaires à l'exercice de la pharmacovigilance ;
- La prise de mesures correctives ou préventives.

Les professionnels de santé sont des acteurs importants de ce système pour faire progresser la sécurité des patients aussi, il appartient à chaque établissement de vérifier la procédure de déclaration aux différentes vigilances. La déclaration à une vigilance spécifique ne remplace pas la déclaration à une autre vigilance, leurs objectifs étant différents.

^d <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-pharmacovigilance>

Tableau AMPV9 Transmission d'une déclaration d'effet indésirable à une autre vigilance sanitaire en 2023

Indicateurs	N
Pharmacovigilance	17
Matériovigilance	2
Autres	2
Total	21
Nombre de centres	9
Nombre de déclarations	21

IV.3 Incidents

IV.3.1 Chiffres clés

Parmi les 360 déclarations d'évènements indésirables, l'Agence de la biomédecine a reçu 126 déclarations d'incidents, cela représente 35% de l'ensemble des déclarations. Cette augmentation de la proportion des incidents est attendue puisque le nombre des déclarations d'effets indésirables a fortement diminué.

Pour rappel, 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.

IV.3.2 Répartition des incidents par étape du processus

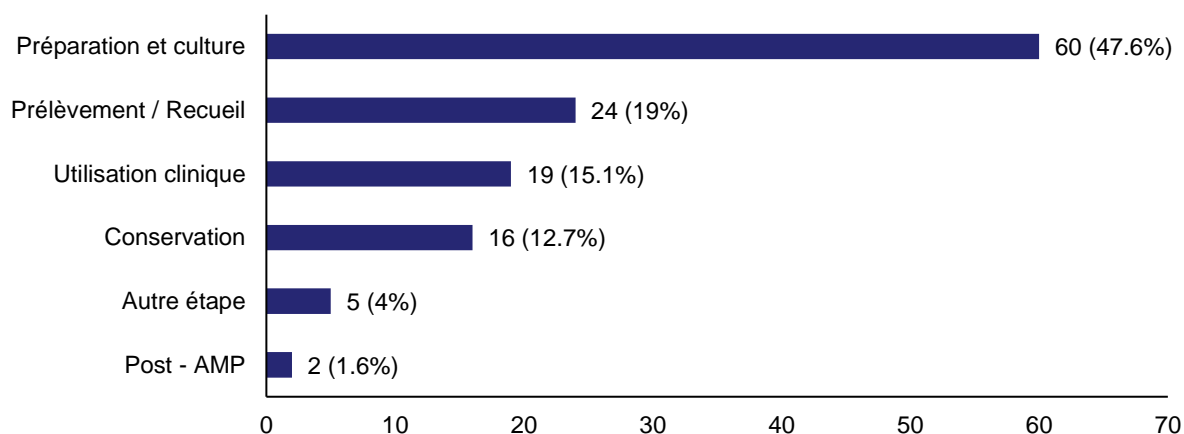
En 2017, un nouveau thesaurus a été élaboré en se basant sur les étapes de survenue de l'incident (cf. Annexe III). L'objectif de cette classification est de permettre d'identifier l'étape la plus en amont dans le processus ayant fait l'objet d'une défaillance et de cibler le plus précisément possible 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 étape du processus est représentée ci-après.

Figure AMPV15 Répartition des incidents par étape de survenue (2023)



L'analyse par étape montre que les 3 processus qui apparaissent comme les plus à risques d'incidents sont la préparation et la culture (47,6%), le prélèvement / le recueil (19%) et l'utilisation clinique des gamètes et embryons (15,1%).

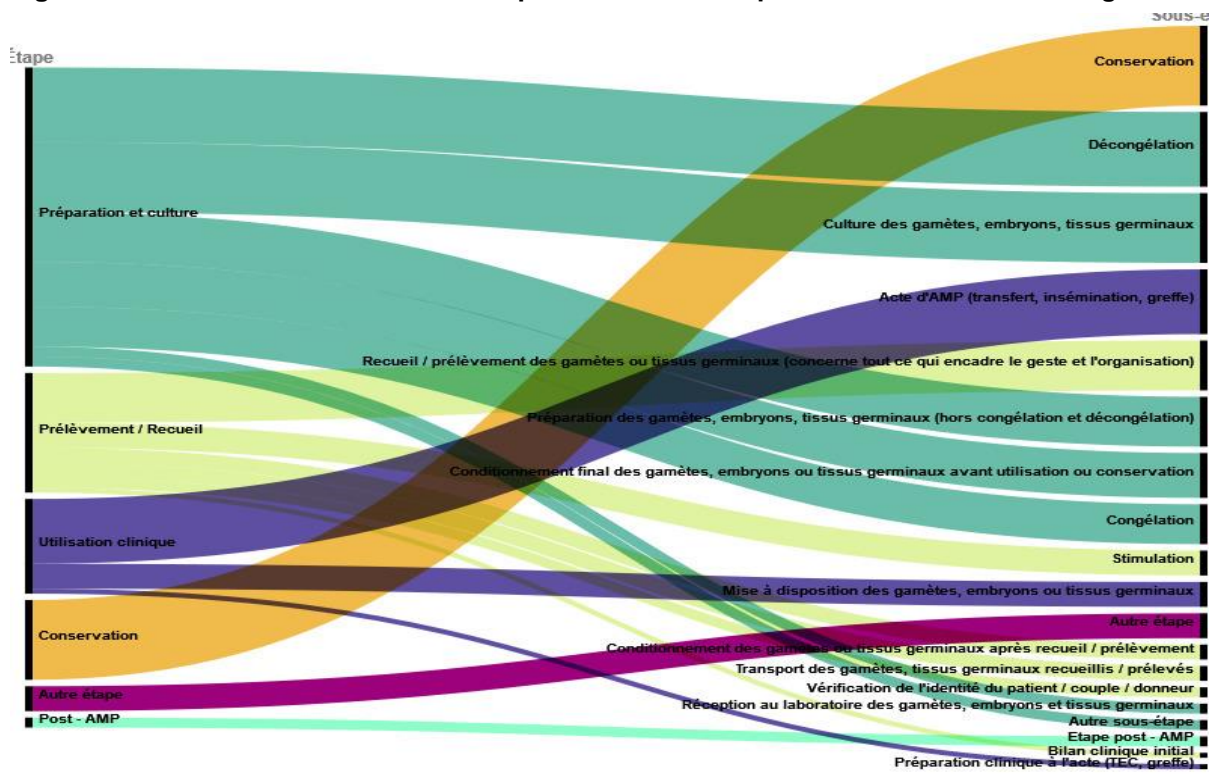
Une analyse plus détaillée de ces incidents est présentée dans le chapitre suivant.

IV.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.

La figure AMPV16 ci-dessous permet de visualiser la corrélation entre, 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 Corrélation entre les étapes et les sous-étapes des incidents d'AMP vigilance



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

- La conservation,
- la décongélation,
- La culture des gamètes, embryons, tissus germinaux.

IV.3.4 Répartition des incidents par cause

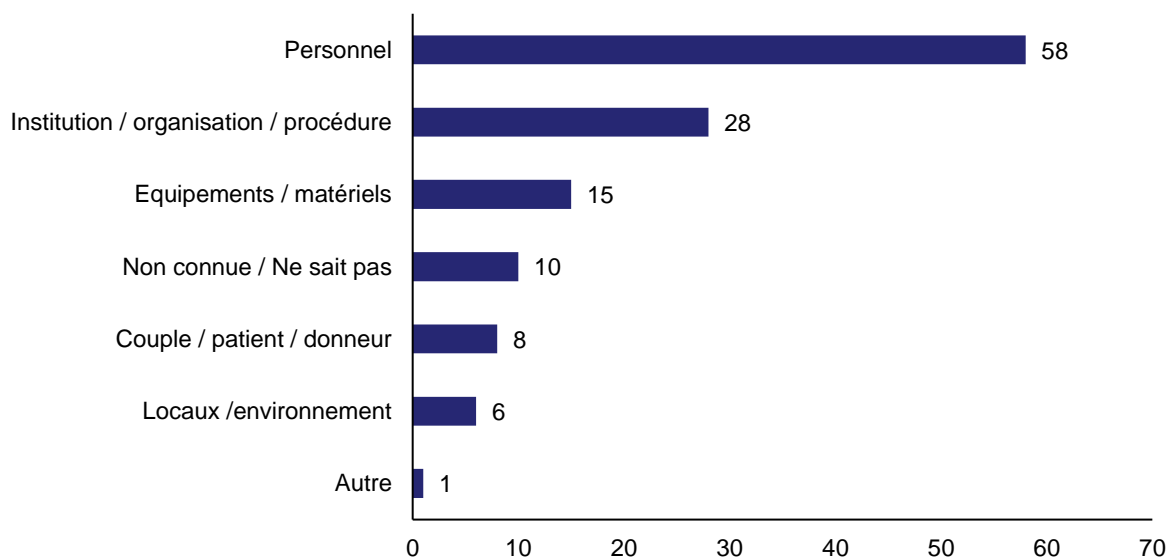
Un thesaurus des causes a été mis en place en 2017. Nous avons identifié 6 causes possibles à l'origine des incidents, celles :

- 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 2023 selon la cause principale de survenue est représentée ci-dessous.

Figure AMPV17 Répartition des incidents selon la cause principale de survenue (2023)



On constate que ces incidents sont principalement reliés à des incidents relatifs à l'humain (maladresse, difficulté ou erreur liée à la gestuelle technique) (46%), à un facteur organisationnel (22,2%) ou à l'équipement / matériel (11,9%).

IV.3.5 Les incidents par thématiques

Un thesaurus des thématiques a été mis en place en 2020. Il a été identifié 20 thématiques qui regroupent les incidents d'AMP vigilance.

La répartition des incidents déclarés en 2023 selon la thématique est représentée ci-dessous.

Tableau AMPV10 Répartition des incidents déclarés en 2023 selon la thématique

Thématique	Nombre de déclarations
Incidents de manipulation hors chutes	26
Anomalie(s) lors du process d'identification	16
Chute(s) matériel	15
Anomalie(s) lors du stockage des paillettes	10
Contamination(s) des cultures	10
Autres	8
Incidents liés à l'utilisation de matériel défectueux (hors incubateurs et cuves)	7
Perturbation(s) environnementale(s)	6
Incident(s) relatif(s) aux incubateurs	5
Anomalie(s) de gestion du planning de décongélation	4
Défaut(s) organisationnel(s) de l'acte d'AMP	4
Erreur(s) dans le traitement hormonal - prescription/ administration/prise	4
Non-respect des consignes de prescription	4
Information post-don	3
Découverte(s) a posteriori d'examens biologiques anormaux	1
Fréquence inhabituellement élevée d'anomalies de culture	1
Incident(s) relatif(s) aux cuves	1
Utilisation inappropriée d'un produit	1
Total	126

En 2023, les 3 types d'incidents les plus fréquents sont :

- Incident(s) de manipulation, hors chutes (20,6%) ;
- Anomalie(s) lors du process d'identification (12,7%) ;
- Chute(s) de matériel (11,9%).

Pour l'année 2023, les incidents les plus fréquents appartiennent à la catégorie « incident(s) de manipulation hors chutes » (26 déclarations). Il s'agit le plus souvent d'incidents tels que des maladresses lors de la préparation des gamètes ou des embryons, d'oublis lors de certaines manipulations (pas d'ajout d'huile, ...), de difficultés d'utilisation de matériel (embryon coincé dans la pipette, ...). La première cause de survenue alors identifiée est la cause « personnel ». Cette constatation ne doit toutefois pas laisser sous-entendre que seule une action corrective individuelle est nécessaire. Si la fréquence de ce type d'incident est augmentée dans un établissement, il est important de revoir les procédures en place pour voir si elles sont toujours adaptées aux activités, aux lieux et aux effectifs.

Concernant la catégorie « anomalie(s) lors du process d'identification », le nombre de déclarations a augmenté en 2023 (16 déclarations) et cette catégorie représente désormais la 2^{ème} typologie la plus fréquente. Les causes de survenue identifiées sont le plus souvent la cause « personnel » et la cause « institution/organisation/procédure ». Les étapes de survenue sont variées : lors du prélèvement, lors de la préparation des gamètes, lors du conditionnement, lors de la décongélation. Neuf de ces incidents ont conduit à des erreurs d'attribution ou d'utilisation (cf. chapitre IV.3.6 Conséquences).

Concernant la catégorie « chute(s) matériel(s) », elle représente la 3^{ème} typologie la plus fréquente en 2023 (15 déclarations). Les étapes de survenue sont variées : lors du recueil, lors de la mise à disposition des gamètes, lors du conditionnement initial, lors de la préparation, lors de la décongélation, lors du conditionnement avant transfert. La cause de survenue qui est alors le plus souvent identifiée est la cause « personnel ». Comme pour la catégorie « incident(s) de manipulation hors chutes », cette constatation ne doit pas laisser sous-entendre que seule une action corrective individuelle est nécessaire. S'il est constaté que la fréquence de ce type d'incident est augmentée dans un établissement, il est important de revoir alors les exigences d'ergonomie dans l'objectif d'éviter la

survenue de ces incidents et d'adapter, le plus possible, la surface du laboratoire et le nombre de postes de travail aux volumes et à la nature des activités d'AMP autorisées et réalisées.

Concernant la catégorie « contamination des cultures » (10 déclarations), les causes identifiées sont variées, cause « couple/patient/donneur », cause « locaux/environnement », cause « institution/organisation/procédure » ou « cause inconnue ». Les étapes de survenue sont différentes selon les causes, plutôt au prélèvement pour la cause « couple/patient/donneur », plutôt pendant la préparation pour les causes « locaux/environnement » ou « institution/organisation/procédure ».

Concernant la catégorie « anomalie lors du stockage des paillettes » (10 déclarations), il s'agit par exemple de paillettes cassées ou de paillettes non retrouvées dans la cuve.

Concernant la catégorie « incidents liés à l'utilisation de matériel défectueux (hors incubateurs et cuves) » (7 déclarations), les événements sont survenus sur un élément de matériel (une mallette de transport, une paillette, ...), sur un lot de matériel (lot de paillettes, ...), sur des éléments du laboratoire (hotte, tanker, ...).

Concernant la catégorie « perturbation(s) environnementale(s) » (6 déclarations), le nombre de déclarations est en hausse en 2023. Il s'agit pour 4 déclarations de problématiques de qualité de l'air dont la résolution a été obtenue par des modifications de la CTA du laboratoire (2) ou par la mise à l'écart des matériels responsables de la pollution de l'air (utilisés pour des travaux dans locaux adjacents du laboratoire ou présents et défectueux dans l'enceinte de celui-ci).

Concernant la catégorie « incident(s) relatif(s) aux incubateurs » (5 déclarations), les événements signalés relèvent de problématiques d'apport en CO₂ ou d'anomalies de température. Ces dysfonctionnements n'ont pas été mis en évidence rapidement du fait de l'absence d'alarme, ou que celles en place aient été acquittées sans vérification, ou qu'elle ne se soit pas déclenchée du fait d'une discordance entre l'étalonnage fabricant et l'étalonnage in situ au centre.

Concernant la catégorie « défaut(s) organisationnel(s) de l'acte d'AMP » (4 déclarations), il s'agit de la survenue d'incidents à type de retard, d'inversion de passage au bloc, de disponibilité du bloc ou toute autre étape d'une AMP en cours ou encore d'incidents lors du processus de destruction des paillettes.

Concernant la catégorie « anomalie(s) de gestion du planning de décongélation » (4 déclarations), il s'agit d'une problématique de non-congruence d'information sur les deux logiciels (logiciel métier, logiciel de prise de rendez-vous) utilisés par un centre entraînant des annulations des actes initialement prévus.

Concernant la catégorie « erreur(s) dans le traitement hormonal - prescription/administration/prise » (4 déclarations), il s'agit d'événements pour lesquels est survenue une erreur dans le jour ou l'heure du déclenchement, la dose de stimulation, la retranscription de l'ordonnance. Ce type d'évènement est souvent à l'origine de ponctions blanches ou à l'inverse de réponse excessive.

A noter que toutes les ponctions blanches ne doivent pas être systématiquement déclarées. Toutefois, si elles sont la résultante d'un incident et qu'il répond à la définition d'un incident d'AMP vigilance alors celui-ci doit être déclaré.

Concernant la catégorie « non-respect des consignes de prescription » (4 déclarations), il s'agit par exemples d'incidents concernant le choix de l'embryon à congeler ou à transférer, le nombre d'embryons à transférer, le nombre d'embryons à décongeler, une erreur de technique lors de la procédure d'AMP...

Concernant la catégorie « information post-don » (3 déclarations), les 3 événements ont concerné des AMP avec don. Il s'agit :

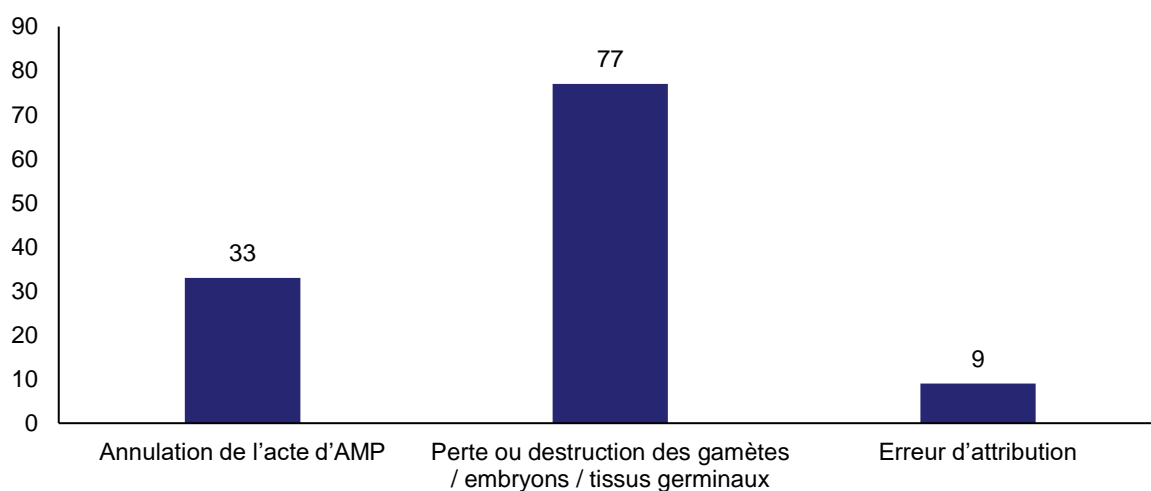
- De la découverte en post-don d'une anomalie génétique chez la donneuse en lien avec un défaut d'interprétation du caryotype initial, aucune naissance n'a eu lieu dans les suites du don, les paillettes restantes ont été détruites ;
- De la survenue d'une mort fœtale in utéro à 27 SA dans un contexte de ventriculomégalie unilatérale droite (FIV ICSI avec spermatozoïdes donneur). La commission génétique des CECOS a été consultée. Il a été évalué que le transfert des embryons congelés restants pour les autres couples receveurs était possible, qu'il n'y avait pas de recommandation à exclure le donneur. Toutefois, le centre a décidé de procéder à l'arrêt définitif de la distribution des paillettes de ce donneur et les nouvelles grossesses obtenues à l'issue du transfert d'embryons conçus avec les spermatozoïdes de ce donneur devrait faire l'objet d'une surveillance par un échographiste expert ;
- De la décision d'une interruption médicale de grossesse suite au diagnostic d'une trisomie 21 dans le cadre d'une procédure d'AMP avec don de sperme.

Le décret d'AMP vigilance de 2016 a ajouté à la liste des personnes concernées par l'AMP vigilance les « personnes [...] qui en sont issues ». Par analogie, des déclarations concernant des interruptions médicales de grossesse dans les suites de la découverte de malformations fœtales ou d'anomalies chromosomiques sont parfois adressées à l'Agence de la biomédecine. Cette typologie peut ainsi s'appliquer s'il est établi que la survenue de ces malformations ou anomalies sont imputables (certaine, possible ou probable) aux gamètes issus du don. Cette information n'est pas toujours disponible immédiatement (c'est le cas de cette déclaration pour laquelle les analyses sont toujours en attente). Une requalification en « hors champ » peut survenir dans un second temps.

IV.3.6 Conséquences

La répartition des différentes conséquences de ces incidents est présentée ci-après.

Figure AMPV18 Conséquences des incidents en 2023



En 2023, 26,2% des incidents ont entraîné l'annulation d'un acte d'AMP et 61,1% ont entraîné une perte des gamètes, embryons ou tissus germinaux. Neuf erreurs d'attribution avérées ont été déclarées cette année.

Voici ci-dessous un résumé des incidents déclarés dans la typologie « anomalie(s) lors du processus d'identification » dont les conséquences ont été une erreur d'attribution (transfert d'embryon, insémination) ou d'utilisation (FIV).

Points clé	Résumé	Causes
<input type="checkbox"/> Insémination <input type="checkbox"/> Technologie RFID : oui <input type="checkbox"/> Direction qualité alertée : oui <input type="checkbox"/> ARS alertée : non <input type="checkbox"/> Type d'analyse : RMM <input type="checkbox"/> Ttt d'urgence : Norlevo® <input type="checkbox"/> Grossesse : non	<p>Une insémination pour un couple 1 est réalisée avec le sperme préparé pour un couple 2 malgré l'alarme du système électronique de contrôle qui a sonné.</p> <p>Tout de suite après, le technicien se rend compte de son erreur et prévient un autre technicien, qui prévient le médecin qui a fait l'insémination et le responsable du laboratoire.</p> <p>Le couple resté dans la salle d'insémination est immédiatement informé.</p> <p>Une contraception orale d'urgence est prescrite et administrée à la patiente, un soutien psychologique est proposé. Le test de grossesse qui est réalisé à distance est négatif.</p> <p>Le deuxième couple est également informé et un soutien psychologique est proposé.</p> <p>Une RMM est réalisée avec notamment une restitution chronologique précise. Des causes de survenue sont identifiées et les actions correctives proposées.</p>	<p>→ Pas d'ordre de passage clair défini</p> <p>→ Pas de double vérification au début du process</p> <p>→ Tubes des 2 patients sur le même portoir</p> <p>→ Certains tubes sont non pucés</p> <p>→ Manque de formation à la technologie RFIF</p>
<input type="checkbox"/> Insémination <input type="checkbox"/> Technologie RFID : non <input type="checkbox"/> Direction qualité alertée : oui <input type="checkbox"/> ARS alertée : non <input type="checkbox"/> Type d'analyse : RMM <input type="checkbox"/> Ttt d'urgence : pilule de lendemain <input type="checkbox"/> Grossesse oui → IMG (Mifégyne + Misoone)	<p>Le programme du laboratoire est le suivant : 1 insémination avec sperme de conjoint (IAC), 1 FIV et 2 ICSI.</p> <p>La préparation du sperme pour l'IAC est remise au milieu de la matinée et l'insémination est réalisée dans la foulée par la gynécologue.</p> <p>En fin de matinée, au moment d'inséminer les ovocytes de la patiente bénéficiant d'une FIV, le technicien se rend compte que le tube est identifié avec une étiquette du conjoint de l'IAC.</p> <p>Malgré la prescription d'une pilule de lendemain, le contrôle des BHCG revient positif. Après discussion avec la patiente, une interruption médicale de grossesse est décidée.</p> <p>Une RMM a été réalisée en présence de toute l'équipe technique du laboratoire ainsi que du cadre de santé, la cadre supérieure de santé du pôle Biologie et de 2 médecins de la direction de la qualité et des vigilances. Les différentes mesures correctrices ont été validées et une étude est en cours pour le recours à des solutions automatisées. Les procédures du laboratoire ont été modifiées.</p>	<p>→ Etiquettes des patients apposées à l'avance</p> <p>→ Tubes de 2 patients sur le même portoir</p> <p>→ Non-respect de la procédure</p> <p>→ Panne d'un des appareils du laboratoire et réparation en cours au moment de l'incident ayant perturbé l'organisation du laboratoire</p>

<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> TEC <input type="checkbox"/> Technologie RFID non <input type="checkbox"/> Direction qualité alertée : oui <input type="checkbox"/> ARS alertée : non <input type="checkbox"/> Type d'analyse : enquête interne avec service qualité <input type="checkbox"/> Ttt d'urgence non (arrêt du traitement prescrit en vue du transfert) <input type="checkbox"/> Grossesse non 	<p>Après avoir fait les vérifications d'identitovigilance d'un couple A en vue d'un TEC, le technicien en charge du transfert a sorti la boîte du couple B par erreur et n'a pas procédé à la double vérification prévue dans la procédure. L'embryon du couple B est monté dans un cathéter étiqueté avec les identifiants du couple A. C'est ce cathéter qui est remis au gynécologue et le transfert a lieu.</p> <p>En cherchant la boîte du couple B suivant, l'erreur est constatée.</p> <p>Il n'y a pas de grossesse débutée dans les suites de cet incident.</p> <p>Une analyse est menée en interne, des causes de survenue sont identifiées et des actions correctives proposées.</p>	<ul style="list-style-type: none"> → Malaise du technicien au début de la prise de poste → Non-respect de la procédure de double vérification → Surcharge de travail
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Insémination <input type="checkbox"/> Technologie RFID non <input type="checkbox"/> Direction qualité alertée : oui <input type="checkbox"/> ARS alertée : oui mais pas d'EIGS <input type="checkbox"/> Type analyse : CREX <input type="checkbox"/> Ttt d'urgence : contraceptif d'urgence <input type="checkbox"/> Grossesse non 	<p>Deux inséminations intra utérines sont programmées le même jour. Les deux préparations de spermatozoïdes étiquetées sont mises dans l'incubateur avec 2 tubes de rinçage non étiquetés, contenant 1 mL de milieu de préparation des spermatozoïdes.</p> <p>Le gynécologue déplace les 4 tubes pour les mettre dans l'incubateur de la salle de transfert.</p> <p>Le gynécologue prend 2 tubes pour la 1^{ère} IIU, il fait valider l'étiquette du tube de spermatozoïdes par le couple. Cependant au lieu d'avoir pris un tube de rinçage non étiqueté, c'est la 2^e préparation de spermatozoïdes qui a été prise pour rincer le cathéter. L'évènement indésirable est mis en évidence pour la 2^e IIU, il ne reste en effet que 2 tubes de rinçage non étiquetés.</p> <p>Il n'y a pas de grossesse débutée dans les suites de cet incident.</p> <p>Un CREX est programmé, l'analyse de l'évènement est réalisée avec la méthode ALARM, le service est accompagné par la cellule qualité de l'établissement.</p> <p>Des actions correctives sont proposées.</p>	<ul style="list-style-type: none"> → Présence d'un interne en formation → Les tubes préparés ne sont pas facilement différenciables. → Non-respect de la procédure : les 4 tubes ont tous été déplacés en même temps

<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> TEC <input type="checkbox"/> Technologie RFID non <input type="checkbox"/> Direction qualité alertée : oui <input type="checkbox"/> ARS alertée : non <input type="checkbox"/> Type d'analyse : CREX <input type="checkbox"/> Ttt d'urgence : Ellaone® <input type="checkbox"/> Grossesse non 	<p>Il est découvert juste après le TEC que l'embryon transféré n'est pas le bon embryon, il s'agit d'un embryon destiné au "training" (prise de photos). Une contraception d'urgence orale est prescrite et administrée à la patiente, un soutien psychologique est proposé. Le test de grossesse qui est réalisé à distance est négatif.</p> <p>Un CREX est programmé, l'analyse est réalisée selon la méthode Orion avec notamment une restitution chronologique précise. Des actions correctives sont proposées.</p>	<ul style="list-style-type: none"> → Pas de double contrôle → Embryon de « training » qui n'aurait pas dû être stocké dans le même incubateur
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> TEC <input type="checkbox"/> Technologie RFID : non <input type="checkbox"/> Direction qualité alertée : oui <input type="checkbox"/> ARS alertée : oui <input type="checkbox"/> Type d'analyse CREX <input type="checkbox"/> Ttt d'urgence : contraception d'urgence <input type="checkbox"/> Grossesse non 	<p>Deux TEC sont programmés le même jour. Après le transfert effectué chez le couple A, l'erreur est mise en évidence au moment du transfert du couple B. Les deux couples sont informés et un soutien psychologie leur est proposé. Une contraception d'urgence orale est prescrite à la patiente du couple A. Il n'y a pas de grossesse débutée dans les suites de cet incident.</p> <p>Un CREX est programmé, l'analyse est réalisée avec notamment une restitution chronologique précise. Des actions correctives sont proposées.</p>	<ul style="list-style-type: none"> → Non-respect des procédures par le personnel du laboratoire au poste de transfert → Technicien en cours d'habilitation → Tache débutée dans une salle et poursuivie dans une autre

<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> FIV (erreur au moment de l'insémination ovocyte) <input type="checkbox"/> Technologie RFID oui <input type="checkbox"/> Direction qualité alertée : non <input type="checkbox"/> ARS alertée : non <input type="checkbox"/> Ttt d'urgence : non applicable <input type="checkbox"/> Grossesse : non applicable 	<p>Pour l'insémination des ovocytes d'un couple A (FIV), le technicien a utilisé la préparation de sperme d'un autre couple, le couple B. Huit ovocytes sur 15 ont été inséminés (1 boîte sur 2)</p> <p>Le tube de préparation de sperme avait été déposé à côté du système de reconnaissance RFID, mais pas sur la zone de détection : il n'y a donc pas eu d'alerte. Par ailleurs, le technicien n'a pas attendu la lecture de la puce et donc la validation du système avant d'inséminer les ovocytes du couple A. Finalement l'erreur est détectée en passant le tube au-dessus du lecteur, mais après insémination de la première boîte. Les boîtes ont été vérifiées par le biologiste et les ovocytes du couple A inséminés avec les spermatozoïdes du couple B ont été détruits.</p> <p>Une analyse de l'incident est faite entre la personne responsable et le technicien concerné et les conclusions sont présentées en réunion de service.</p>	<p>→ Non-respect des procédures par le personnel</p>
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Insémination <input type="checkbox"/> Technologie RFID : non <input type="checkbox"/> Direction qualité alertée : cellule d'identitovigilance <input type="checkbox"/> ARS alertée : non <input type="checkbox"/> Ttt d'urgence : non applicable <input type="checkbox"/> Grossesse : données non transmises 	<p>Il est utilisé une autre paillette donneur que celle initialement prévue pour une insémination pour couple de femmes. Le couple a été informé, il leur est précisé que cette erreur est sans conséquence pour elle (l'appariement étant respecté).</p> <p>La procédure est revue et la société du logiciel contactée.</p>	<p>→ Bug informatique qui fait apparaitre un autre dossier alors que les bons identifiants sont rentrés</p> <p>→ Non-respect des procédures de contrôle avant utilisation</p>

A noter, que l'Agence de la biomédecine a déjà mis en place des outils afin de diminuer la fréquence de survenue de ce type d'évènements :

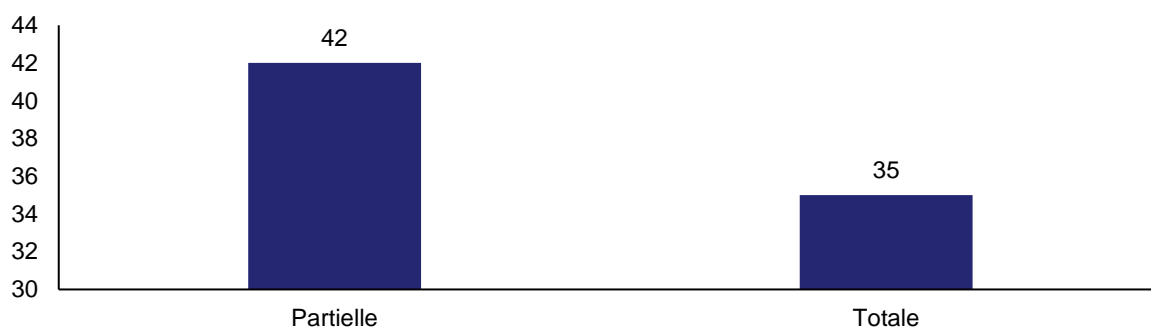
- Renforcement des mesures barrières dans les bonnes pratiques en AMP (ex : la déclinaison de l'identité par le patient ou le double contrôle) – 2017 ;
- Elaboration d'une cartographie des risques sur l'identitovigilance – 2018/2019 ;
- Fiche de retour d'expérience : diagramme des causes, barrières de prévention, récupération, atténuation (2012) – Mise à jour 2019 ;
- Formation e-learning avec exemples d'identitovigilance (été 2023) ;
- Développement des mesures barrières lors de la révision des bonnes pratiques en AMP– 2023^e ;
- Formation spécifique sur identitovigilance en visioconférence (1^{ère} session le 23 novembre 2023).

Ces actions seront poursuivies en 2024.

Les pertes de gamètes ou d'embryons peuvent être, partielles ou totales. En voici la répartition ci-dessous.

Parmi les 77 incidents qui ont entraîné une perte des gamètes, embryons ou tissus germinaux, 45,5% (n=35) concernaient une perte totale sur la tentative.

Figure AMPV19 Perte de gamètes, embryons, tissus germinaux avérée en 2023



IV.3.7 Actions entreprises par les centres

Les types de mesures correctives mises en place par les centres suite à la survenue d'un incident sont représentées ci-dessous.

Tableau AMPV11 Mesures correctives entreprises par le centre concernant les incidents en 2023

Indicateurs	N
Mesures concernant le(s) patient(s) / couple(s)	34
Mesures concernant l'équipement - le matériel	28
Mesures concernant le système d'information	4
Mesures concernant les locaux	8
Mesures concernant le personnel	56
Mesures organisationnelles concernant le processus d'AMP	25
Autre(s)	6
Total	161
Nombre de centres	38
Nombre de déclarations	85

Trente-huit centres parmi les 49 qui ont déclaré un incident en AMP vigilance ont mis en place des actions correctives, et plus précisément 85 incidents sur les 126 déclarés ont entraîné des mesures

^e <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000048178648>

dans les suites de leur survenue (67,5%). Dans 27% de ces déclarations, les centres ont mis en place des mesures concernant les patients/couples. Dans 44,4%, des actions de sensibilisation et de formation du personnel (notamment rappel et explications des procédures) ont été menées. Dans 19,8%, des mesures organisationnelles avec modification des procédures et dans 22,2% l'équipement et le matériel.

IV.3.8 Transmissions à une autre vigilance

En 2023, 4,8% des déclarations d'incidents (6/126), ont fait l'objet d'un signalement à une autre vigilance.

Tableau AMPV12 Transmission d'une déclaration d'incident à une autre vigilance sanitaire en 2023

Type de vigilance	N
Matéριοvigilance	2
Réactovigilance	2
Autres	2
Total	6
Nombre de centres	5
Nombre de déclarations	6

V. Bilan des actions 2023

V.1 Rapport annuel du CLA

Depuis la mise en place du nouveau décret relatif à l'AMP vigilance en novembre 2016, chaque correspondant local d'AMP vigilance (CLA) doit 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 d'en faciliter l'implémentation, l'Agence de la biomédecine a établi un pré-rapport adressé aux CLA.

Ce pré-rapport comporte deux parties. La première partie est composée de la liste des déclarations effectuées pour l'année N-1 par l'équipe de CLA et est envoyée au CLA sur la messagerie sécurisée du portail de l'Agence de la biomédecine. L'autre partie est un questionnaire à compléter en ligne. Il y est demandé aux CLA de vérifier les informations concernant la constitution de l'équipe des CLA et de signaler tous changements le cas échéant. Il y est également demandé de préciser quels sont les événements indésirables surveillés par l'équipe, leur nombre, la méthodologie d'analyse de ces événements et les mesures correctives mises en place dans l'établissement pour tendre à limiter leur risque de récurrence ou d'en diminuer les conséquences.

Ces informations peuvent concerner des événements ayant fait l'objet de déclarations ou non. Le tableau ci-dessous est envoyé en exemple sur ce rapport pour indiquer le type de réponse attendue.

Contexte Vous surveillez sur vos propres outils la survenue des chutes de matériel dans votre laboratoire. Cette année, il vous en a été reporté 7, un seul de ces événements a fait l'objet d'une déclaration d'AMP vigilance car il a entraîné une perte d'embryon. Devant la répétition de ces incidents, vous avez mis en place un CREX et un ergonome a été mandaté concernant l'organisation des postes de travail. Vous pouvez donc compléter le tableau comme suit :				
Type d'incidents surveillés	Nombre	Outil(s) de surveillance Précisez	Méthode(s) d'analyse	Mesure(s) prise(s) localement pour tendre à diminuer la fréquence de survenue

Chutes de matériel	7	Tableau Excel	<input type="checkbox"/> Revue de morbi mortalité (RMM) <input type="checkbox"/> Audit <input type="checkbox"/> Auto-inspection <input checked="" type="checkbox"/> CREX <input type="checkbox"/> Autre(s), précisez :	<input type="checkbox"/> Mesures concernant le(s) donneur(s) vivant(s), les receveur(s) ou le(s) patient(s) autologue(s), précisez : <input type="checkbox"/> Mise en place ou modification de procédure(s), précisez : <input type="checkbox"/> Mesures concernant l'équipement, le matériel, précisez : <input checked="" type="checkbox"/> Mesures concernant les locaux, précisez : à évaluer après mission ergonome <input type="checkbox"/> Sensibilisation / formation du personnel, précisez : <input type="checkbox"/> Mesures concernant le système d'information, précisez : <input checked="" type="checkbox"/> Autre(s), précisez : ergonome mandaté
---------------------------	----------	----------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Pour les évènements ayant fait l'objet d'une déclaration, ce rapport permet de récupérer des informations sur les mesures qui n'auraient pas pu être encore mises en place dans les suites immédiates de survenue de l'évènement.

Il est également destiné à collecter, le cas échéant, des informations concernant les mesures correctives mises en place dans les suites d'une analyse approfondie rétrospective de ces évènements.

En 2024, l'envoi par l'ABM des pré-rapports 2023 s'est fait en retard par rapport à la date habituelle.

Cette année, l'Agence de la biomédecine a recueilli 95% des pré-rapports envoyés (170 sur 178).

V.2 Enquête « Hémopéritoines »

En 2023, les hémopéritoines ont représenté la majorité des complications post-ponction (99 déclarations), soit 38,5% des EI déclarés.

Pour rappel, une enquête cas / témoins concernant la survenue des hémopéritoines sévères a été mise en place par l'Agence de la biomédecine dès 2016.

Cette enquête avait deux objectifs :

- Permettre aux centres d'identifier les éventuelles défaillances et de mettre en place des mesures préventives / correctives 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 comportait 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, ...).

Les premiers résultats de cette enquête ont été présentés en septembre 2023 pendant l'atelier animé par le pôle sécurité qualité (AMP vigilance et sécurité sanitaire) lors des 28^{èmes} journées de la Fédération Française d'Étude de la Reproduction (FFER) (cf. chapitre VIII Annexes_ Annexe III).

Au final, 53 centres d'AMP sur les 80 sollicités ont répondu à l'enquête et 154 cas et 299 témoins ont pu être analysés. L'enquête a montré notamment qu'il existait une différence significative entre les cas et les témoins concernant l'indice de masse corporelle et la présence d'une anovulation. Les cas présentaient une proportion plus élevée de femmes avec un IMC bas. En 2024, une newsletter sur les résultats complets de l'étude sera adressée à l'ensemble des CLA.

V.3 Identification et mise en place d'un système de surveillance des effets indésirables dans le Système national des données de santé

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°2016-16227. L'ancien dispositif était fondé uniquement sur un « système déclaratif » des événements de vigilance par les professionnels de santé. Ce système de vigilance « passif » a montré l'existence d'une importante sous-déclaration. Ce dispositif a également montré que, pour certains événements indésirables attendus et acceptables en raison de la prise en charge thérapeutique (ex : hyperstimulation ovarienne modérée, hémopéritoïnes mineurs, ...), l'analyse individuelle de l'évènement n'était pas appropriée et qu'il semblait plus pertinent que ces événements attendus fassent l'objet d'une surveillance « groupée » afin de s'assurer que leur fréquence de survenue reste acceptable en termes de santé publique.

Le décret de 2016 introduit cette notion nouvelle de surveillance « groupée ». Ainsi, à la déclaration sans délai de tous les événements indésirables succède un dispositif associant à la fois une surveillance de la fréquence de survenue des « événements indésirables attendus » et une déclaration sans délai des événements indésirables inattendus, et de toute fréquence anormalement élevée des effets indésirables surveillés.

Cette surveillance est notamment possible à travers des dispositifs complémentaires tels que les bases de données médico-administratives.

Une première exploration du PMSI (programme médicalisé des systèmes d'information) a permis d'identifier la population prise en charge en AMP et d'identifier les principales complications qui sont rapportées dans cette base de données. Une première étude a été publiée le 20 juillet 2021 dans Human reproduction. Cette étude a été réalisée à partir d'une cohorte de femmes ayant eu recours à une ponction d'ovocytes en 2018 et classée en 3 sous population selon l'indication de la ponction (infertilité, don d'ovocytes, préservation de la fertilité). Cette étude inclut 156 916 femmes et 542 775 hospitalisations sur la période 2010-2019. Cette étude confirme une augmentation significative du taux d'incidence post-AMP de certaines complications dans les trois populations, mais globalement un faible taux d'occurrence par rapport au nombre de ponctions d'ovocytes réalisées. Des études complémentaires, réalisées en associant les données des bases de l'assurance maladie, permettront de compléter cette analyse et d'identifier notamment les complications moins sévères qui n'ont pas nécessité d'hospitalisation.

Après cette première phase exploratoire, une deuxième étude a été réalisée dans le SNDS, à partir de l'exemple des infections post-ponction, afin de faire une « preuve de concept » du suivi de cet effet indésirable. Cette démarche pourrait être généralisée ensuite à l'ensemble des effets indésirables. Les infections post-ponction ont été choisies car elles permettaient d'explorer, en complément du PMSI, les données de l'assurance maladie (DCIR) avec la délivrance des traitements antibiotiques. Ce travail a permis de mettre en place un « tableau de bord » de surveillance, au niveau national et au niveau centre.

Ce tableau de bord a pour objectif de :

- Décrire les caractéristiques des femmes et des infections ;
- Détecter une éventuelle dérive du taux d'infections (ex : évolution des fréquences au cours du temps ou comparaison des taux d'infection à la moyenne nationale, ...).

En 2023, cette étude a été publiée dans Human reproduction^f. Par la suite, il est prévu de faire une restitution de ces données individuellement à chaque centre d'AMP.

^f Lemardeley G, Pirrello O, Dieterlé S, Zebina A, Astrugue C, Jonveaux P, Lucas-Samuel S, Couchoud C. Overview of hospitalizations in women undergoing oocyte retrieval for ART in the French national health data system. Hum Reprod. 2021 Sep 18;36(10):2769-2781. doi: 10.1093/humrep/deab147. PMID: 34282458.

L'intérêt de cette surveillance pour les professionnels est double ; d'une part, elle permet de détecter une éventuelle déviation des pratiques locales, d'analyser les événements au sein de l'établissement (RMM, RCP, ...) et d'améliorer la réactivité dans la mise en œuvre de mesures correctives. D'autre part, elle permet d'identifier des déviations dans plusieurs établissements, de mener une analyse nationale des pratiques avec les professionnels concernés et de proposer, le cas échéant, des mesures d'amélioration des pratiques.

Ce travail, par ailleurs, fait l'objet d'une thèse en santé publique.

V.4 Mise en place de la surveillance des effets indésirables : exemple des syndromes d'hyperstimulation ovarienne

Le 19 janvier 2023, un courrier concernant les nouvelles modalités de gestion des syndromes d'hyperstimulation ovarienne a été adressé à tous les correspondants locaux d'AMP vigilance, aux coordinateurs et aux personnes responsables des centres d'AMP.

Ce courrier précisait qu'il n'est plus nécessaire de déclarer via l'application de télédéclaration d'AMP vigilance, les effets indésirables concernant les syndromes d'hyperstimulation ovarienne, excepté dans les cas suivants :

- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne survenant chez une donneuse ;
- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne survenant dans les suites d'un incident ;
- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne associé à d'autres complications (ex : torsion d'annexe, thrombose, infection...) ;
- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne de gravité G4^g ou G5^h.

En 2023, 66 déclarations d'HSO ont encore été adressées à l'Agence de la biomédecine. Une majorité de ces déclarations ne correspond pas aux critères mentionnés plus haut. Un rappel sur cette nouvelle méthodologie d'évaluation sera adressé aux CLA en 2024.

Ces nouvelles règles de gestion ont été instaurées, car en dehors des exceptions citées ci-dessus, l'analyse au cas par cas de ces effets indésirables ne semble pas appropriée ; elle ne permet que rarement l'identification d'une cause racine et de mesures correctives permettant de prévenir leur récurrence. Il semble plus pertinent qu'ils fassent l'objet d'une surveillance « groupée » afin de s'assurer que leur fréquence de survenue reste acceptable en termes de santé publique.

Parmi ses missions, et comme énoncé dans le décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif aux dispositifs de biovigilance et de vigilance en assistance médicale à la procréation, l'Agence de la biomédecine est chargée d'élaborer des critères destinés à aider les professionnels pour l'identification des effets indésirables attendus et d'établir, en lien avec les professionnels, les seuils au-delà desquels la fréquence de survenue de ces effets indésirables attendus nécessite une déclaration en AMP Vigilance.

Ainsi lors de l'observation d'une dérive de la fréquence de survenue des effets indésirables attendus, une déclaration d'AMP vigilance devra être réalisée et une enquête débutée afin d'identifier les causes éventuelles de cette augmentation (changements de pratiques, d'organisation, de population, ...) avec, le cas échéant, la mise en place des mesures correctives ad hoc.

^g Menace vitale immédiate

^h Décès

V.5 Mise à jour des recommandations thromboses et AMP vigilance

En 2013, l'Agence de la biomédecine a publié les recommandations concernant la prévention et la prise en charge des thromboses artérielles et veineuses dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (AMP)ⁱ.

Puis, deux études françaises menées dans le système national des données de santé (SNDS) ont étudié les complications post-AMP. La première^j s'est intéressée aux événements thrombo-emboliques veineux et artériels survenus entre 2013 et 2015 et a conclu que la prise en charge en AMP favorise la survenue d'évènements thrombotiques. Une deuxième étude^k a confirmé ces résultats en montrant que le risque de thrombose veineuse augmentait significativement après la stimulation ovarienne, quelle que soit l'issue de la tentative, avec une incidence plus élevée en cas de grossesse.

Ces données ont été présentées à plusieurs reprises aux professionnels de l'AMP lors de congrès ou au sein des groupes de travail AMP (comité de vigilance -COVI -AMP, ...) en place à l'Agence de la biomédecine.

Des effets indésirables à type de thromboses artérielles ou veineuses sont encore régulièrement rapportés dans le système d'AMP vigilance. Entre 2018 et 2019, deux décès ont été rapportés. Le profil des patientes prises en charge a évolué tant sur le plan clinique (indication, âge, ...) que sur les facteurs de risque (déplacements à longues distances dans le cadre de déplacements de loisirs, mais aussi par nécessité de leur prise en charge en AMP).

A la suite de ces déclarations d'AMP vigilance rapportant des accidents thrombo-emboliques chez des patientes prises en charge en AMP, l'Agence de la biomédecine, à la demande des professionnels, a considéré qu'il était opportun de faire une mise à jour des recommandations de 2013 et d'y apporter des fiches pratiques d'utilisation simple lors des consultations avec les patientes.

Ces recommandations ont pour objectif de mettre à la disposition des professionnels impliqués une synthèse de l'état de l'art et des données de la science afin de les aider dans l'analyse du niveau de risque des patientes et des donneuses prises en charge, à harmoniser le bilan initial à prescrire, à guider la prise de décision dans le choix des soins préventifs et curatifs. In fine, le but est d'améliorer la prise en charge des patientes, et donc des soins qui leur sont apportés.

Les experts des sociétés savantes citées ci-dessous ont été sollicités :

GEHT : Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose

CNPMV : Conseil National Professionnel de Médecine Vasculaire

SFNV : Société Française NeuroVasculaire

SMR : Société de Médecine de la Reproduction

CNGOF : Collège national des gynécologues et obstétriciens français

SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

Société francophone de médecine aérospatiale

GEFF : Groupe d'Etude de la Fécondation in vitro en France

BLEFCO : Biologistes des Laboratoires d'Etudes de la Fécondation et de la Conservation de l'Œuf

En 2023 des réunions du groupe de travail ont eu lieu :

- Le 11 avril (visioconférence) ;
- Le 2 juin (visioconférence) ;

ⁱ https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/recommandations_amp_thromboses_vdef.pdf

^j Filipovic-Pierucci A, Gabet A, Deneux-Tharoux C, Plu-Bureau G, Olié V. Arterial and venous complications after fertility treatment: A French nationwide cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 Jun;237:57-63. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.02.034. Epub 2019 Mar 11. PMID: 31009860.

^k Lemardeley G, Pirrello O, Dieterle S, Zebina A, Astrugue C, Jonveaux P, Lucas-Samuel S, and Couchoud C. Overview of hospitalizations in women undergoing oocyte retrieval for ART in the French national health data system. *Human Reproduction*, Volume 36, Issue 10, October 2021, Pages 2769–2781, <https://doi.org/10.1093/humrep/deab147>

- Le 20 octobre (journée entière en présentiel) ;
- Le 13 décembre (visioconférence).

Elles se poursuivront en 2024 et la parution de cette mise à jour est attendu pour le 1^{er} semestre 2025.

V.6 Actions institutionnelles

Trois plans d'actions ont été adoptés par le ministre de la Santé et des Solidarités pour les années 2022-2026 dans les domaines « du prélèvement et la greffe d'organes et de tissus », « du prélèvement et la greffe de cellules souches hématopoïétiques » et « de la procréation l'embryologie et la génétique humaines¹ » en lien avec l'Agence de la biomédecine.

Ces plans, construits en partenariat avec toutes les parties prenantes concernées (partenaires institutionnels, sociétés savantes, associations d'usagers et professionnels de santé, etc.), fixent les trajectoires à suivre pour accompagner les évolutions médicales et scientifiques dans les domaines concernés pour les cinq années à venir. Le Pôle sécurité-qualité a participé avec les directions concernées à l'écriture du plan pour les actions relevant de la vigilance et de la qualité-gestion des risques et assiste régulièrement aux réunions de comité de suivi de ces plans.

V.7 Parcours de formation en AMP vigilance

L'Agence de la biomédecine participe régulièrement aux ateliers de la FFER (Fédération Française d'Etudes de la Reproduction) pour sensibiliser les professionnels aux enjeux de la vigilance et de la qualité-gestion des risques, mais ces ateliers touchent toujours le même public, et il semble nécessaire d'ouvrir cette formation à de nouveaux partenaires parmi les professionnels de santé ; que ce soit les CLA des laboratoires d'insémination pour lesquels on constate tous les ans un très faible taux de déclarations ou que ce soit pour d'autres professionnels de santé, tels que les pédiatres, les médecins généralistes qui peuvent être amenés à rencontrer le public concerné par l'AMP, par exemple, les personnes issues de l'AMP (cf. chapitre IV.2.5 Evénements enfants issus d'une AMP).

Pour appréhender les bases de l'AMP vigilance, le format en e-learning a semblé le plus pertinent pour initier ce parcours et pour toucher un public déjà très sollicité. Ce parcours a été ouvert aux CLA en août 2023^m.

En plus de cet e-learning, une formation dédiée à l'identitovigilance en AMP a été proposée aux CLA. La première session de cette formation s'est tenue, en visioconférence, le 23 novembre 2023. Le nombre de participants y est volontairement restreint (une trentaine) afin que des échanges entre animateurs et participants soient possibles.

Cette session s'inscrit dans un parcours en 2 temps :

- Un temps asynchrone en amont de la classe virtuelle avec la réalisation par l'apprenant à son rythme du module de e-learning mentionné plus haut.
- Un temps synchrone (= en direct), de classe virtuelle sur 2 heures et demi pendant lesquelles sont évoqués des notions théoriques et pratiques sur l'identitovigilance, l'étude d'un cas d'identitovigilance « pas à pas » et des échanges de pratiques sur les actions à envisager pour améliorer la qualité et la sécurité des soins.

Un QCM Post-test est envoyé aux participants dans les suites de la session.

Cette formation est référencée sur le catalogue des formations de l'Agence de la biomédecine les participants doivent contacter leur service formation ou le bureau des affaires médicales pour les informer de leur démarche afin que leur soit envoyée leur convention de formation.

¹ https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_2022_2026_procreation_embryologie-genetique_hum.pdf

^m <https://www.agence-biomedecine.fr/Formations-59>

V.8 AMP Vigie : évolutions

L'outil de télédéclaration AMP Vigie est ouvert aux professionnels depuis 2009. Cette application permet aux correspondants locaux d'AMP vigilance (CLA) d'effectuer des déclarations dématérialisées et d'y renseigner les mesures correctives mises en œuvre dans les suites de l'évènement décrit.

En 2022, un groupe de travail a été mis en place pour faire évoluer cette application. Le projet envisagé est celui d'une fusion avec une autre application de télédéclaration hébergée par l'Agence de la biomédecine, BIOVigie, qui concerne la biovigilance.

En 2023, de nombreuses rencontres se sont tenues avec le Pôle sécurité-qualité (PSQ), le Pôle qualité des données (PQD) de l'Agence de la biomédecine, qui est l'Assistance à maîtrise d'ouvrage (AMOA) du PSQ sur ce projet, la Direction des systèmes d'information (DSI) et le prestataire informatique externe.

Pendant ces ateliers, toutes les fonctionnalités de la future application ont été abordées. En fin d'année 2023, le recettage de l'application a été réalisé par l'AMOA et par l'ensemble du PSQ. Certains correspondants de vigilance ont également été sollicités.

Cette nouvelle application dont le nom est « Horus » sera lancée au premier trimestre 2024. A partir de ce moment, l'application AMPVigie ne sera plus accessible aux CLA. Les données d'AMPVigie sont conservées par l'Agence de la biomédecine dans les délais exigés par la loi.

Au besoin, les correspondants pourront solliciter l'Agence de la biomédecine pour récupérer des données sur leurs déclarations (déclarations au format PDF ou bilan récapitulatif).

V.9 Information, formations et communications

Le Pôle sécurité-qualité a participé à des actions de formation et d'information tout au long de l'année 2023 :

- Les 25, 26 et 27 janvier 2023 : animation du master de sécurité sanitaire et vigilances (Université Paris Descartes) ; C. Astrugue, S. Dieterlé, S. Gob, S. Grelier, N. Joubrayel, G. Lemardeley, S. Lucas-Samuel et M. Roche ;
- Le 3 février 2023 : présentation de la démarche Qualité – Gestion des risques dans les activités de l'Agence de la biomédecine auprès de la conférence des Directeurs Généraux de C.H.U. Commission Qualité, Risques et Usagers au CHU de Poitiers ; S. Dieterlé, S. Grelier ;
- En mars 2023: présentation de l'article « Overview of hospitalizations in women undergoing oocyte retrieval for ART in the French national health data system » au congrès de l'EMOIS : G. Lemardeley ;
- Le 24 mars 2023 : présentation de « L'impact de l'environnement sur les activités d'assistance médicale à la procréation » : Blefco-Journées des techniciens et des biologistes- : S Lucas-Samuel ;
- Le 6 juin 2023 : présentation des vigilances de l'ABM, auprès du COVIRISⁿ de l'APHP ; S. Dieterlé ;
- Le 6 juillet 2023 : présentation proposée par visioconférence à l'ensemble des directions qualité des CHU sur la qualité, la gestion des risques et les vigilances dans les domaines d'activités de l'Agence de la biomédecine ; S. Dieterlé, S. Grelier ;
- Le 27 septembre 2023 : animation de l'atelier de l'Agence de la biomédecine pendant les 28^{èmes} journées de la FFER à Arcachon. Les sujets suivants y ont été abordés :
 - Pour l'AMP vigilance
 - Points d'actualité en AMP : S. Dieterlé
 - Surveillance et enquêtes en AMP vigilance : G. Lemardeley
 - Pour la sécurité sanitaire
 - Sécurité sanitaire dans le contexte de l'AMP, du don, de la préservation de la fertilité - actualités : S. Lucas-Samuel

ⁿ COVIRIS : Comité Vigilances et RISques

- Le 29 septembre 2023 : Présentation de l'article « Contribution of medico-administrative databases to health vigilance : example of post-oocyte retrieval infections »^o aux les 28^{èmes} journées de la FFER (2^{ème} prix dans la catégorie « Session clinique de l'AMP ») ;
- Le 12 octobre 2023 : présentation de la surveillance des complications identifiées à partir des données du SNDS chez les patientes prises en charge en AMP aux Rencontres de la biomédecine ; C. Astrugue, G. Lemardeley ;
- Le 22 novembre 2023 : présentation des nouvelles règles de bonnes pratiques en AMP à l'assemblée générale des BLEFCO (focus sur les principaux changements pour les laboratoires) S. Lucas-Samuel.

En 2023, le PSQ a accueilli et encadré :

- Un stagiaire, étudiant en 5^{ème} année de pharmacie ;
- Un apprenti, étudiant en pharmacie, en Master 2 de sécurité sanitaire et vigilance ;
- Un interne en pharmacie (semestre mai-octobre).

V.10 Participation aux actions européennes

Dans le cadre de la révision du guide « Tissus et Cellules : Qualité et Sécurité ^P » rédigé par l'EDQM, le Pôle sécurité-qualité a participé à la mise à jour des chapitres sur la biovigilance dans lesquels il a notamment été développé une notion de surveillance d'évènements sentinelles en complément du dispositif traditionnel de notification des évènements de biovigilance.

Il convient de noter que les gamètes et embryons sont considérés dans la catégorie « cellules » pour les travaux européens.

Par ailleurs, le Pôle sécurité-qualité a pris part aux travaux européens suivants :

- Vigilance Expert Subgroup – Organs and Blood, Tissues and Cells : ce groupe mené par la commission européenne vise notamment à harmoniser les définitions et le format du rapport européen sur les données de vigilance Sang et Tissus- cellules (incluant l'AMP) que les autorités compétentes adressent annuellement à la commission. Ces données sont synthétisées par l'EDQM (Direction Européenne de la Qualité du Médicament) pour la Commission Européenne et diffusées tous les deux ans. Plus généralement, ce groupe propose des axes d'améliorations pour les vigilances (organes, tissus, cellules, AMP et Sang).
- Participation au Biovigilance working group (EDQM)
Les résultats attendus de ce projet sont :
 - Fournir aux professionnels impliqués dans les activités de biovigilance des conseils pratiques et des recommandations sur la manière d'améliorer ou de mettre en œuvre ces activités de manière plus efficace ;
 - Sensibiliser les professionnels aux risques associés à l'utilisation de substances d'origine humaine, à la responsabilité de signaler tout incident ou effet indésirable grave (SARE), et à l'importance des programmes de biovigilance pour assurer la sécurité des donneurs et des receveurs ;
 - Renforcer les programmes de biovigilance locaux, régionaux, nationaux et supranationaux/européens dans les domaines des organes, tissus et cellules ;
 - Contribuer à garantir un approvisionnement sûr et adéquat en organes, tissus et cellules de haute qualité en Europe ;
 - Proposer des recommandations qui pourraient être prises en compte lors des prochaines mises à jour de la législation pertinente de l'UE et des normes techniques du Conseil de l'Europe.

^o Lemardeley G, Porcu-Buisson G, Pirrello O, Gane J, Dieterlé S, Astrugue C, Charbonnier T, Lucas-Samuel S, Couchoud C. Contribution of medico-administrative databases to health vigilance: example of post-oocyte retrieval infections. Hum Reprod. 2024 Jan 5;39(1):190-200. doi: 10.1093/humrep/dead232. PMID: 37953342.

^p <https://www.edqm.eu/fr/guide-to-the-quality-and-safety-of-tissues-and-cells-for-human-application1>

- Participation aux nouveaux groupes de travail mis en place par l'ECDC
Le nouveau règlement sur les produits du corps humain (règlement dit « SoHo » pour Substance of Human origin) en cours de discussion en 2023 et publié en 2024 renforce le rôle de l'ECDC dans la sécurisation des produits issus du corps humain dont les gamètes, tissus germinaux et embryons font partis. Ainsi, plusieurs groupes de travail ont été créés auprès de l'ECDC pour travailler sur les risques de transmissions d'agents pathogènes notamment via le don de ces produits. Un groupe est dédié à l'AMP. La France y est représentée par l'Agence de la biomédecine. A noter que trois autres groupes ont également été créés pour les produits sanguins, les organes et enfin les tissus-cellules.

V.11 Participation au Secproch

Le groupe de travail Sécurité des éléments et produits du corps humain (Secproch) a vocation à traiter l'ensemble des problématiques affectant les produits sanguins labiles, les organes, tissus, cellules et gamètes avec deux objectifs distincts :

- Faire des propositions au directeur général de la santé sur les mesures de renforcement de la sécurité sanitaire de ces produits en réponse aux alertes qui lui seront adressées par saisine ;
- Lui fournir des analyses prospectives et des recommandations tenant compte d'un aspect coût-efficacité.

Il est composé de virologues, de représentants des agences réglementaires, du centre national de référence de l'agent infectieux envisagé et des professionnels du domaine concerné par les futures recommandations. Dans le domaine de l'AMP, il s'agit de professionnels de l'AMP, tant du côté clinique que biologique.

Il ne s'agit pas ici de gestion de risque a posteriori, mais de risque a priori (prévenir la transmission d'agents pathogènes du donneur au receveur ou de la mère à l'enfant) et cette gestion ne relève pas strictement du champ de l'AMP vigilance ; toutefois, cette démarche s'inscrit dans une démarche globale de sécurité et de qualité ; par ailleurs, certains événements d'AMP vigilance sont directement reliés à ces recommandations, par exemple, la non-réalisation d'un test lors du bilan avant la prise en charge en AMP.

L'apparition de virus émergents, et plus particulièrement les arboviroses dont la circulation s'intensifie et la fréquence des infections s'accélère, a conduit à de nombreuses sollicitations de ce groupe de travail. Dans le domaine de l'AMP, à ce jour, il n'existe pas beaucoup d'avis ou de recommandations émises par le Secproch. Les professionnels sont donc peu familiarisés aux alertes élaborées par le Secproch et relayées par l'Agence de la biomédecine. Par ailleurs, ils doivent intégrer ces recommandations, quand cela se révèle nécessaire, dans leurs procédures. Les échanges avec le Pôle sécurité-qualité sont nombreux et sont un recours en cas de difficultés rencontrées par les professionnels.

Le champ des recommandations émises par le Secproch pour l'AMP ne s'applique pas aux couples lors de leur démarche en vue d'une grossesse naturelle. Elles prennent en compte le fait que l'AMP engage la responsabilité des équipes médicales et biologiques dans la survenue d'une grossesse. Cela ne veut pas dire qu'aucune précaution n'est éventuellement nécessaire, mais que l'information relève d'un autre circuit. Il existe, pour la population générale des recommandations pour les voyageurs qui peuvent être utiles pour les professionnels⁹.

Le fonctionnement de ce groupe de travail est le suivant. Un des membres du groupe adresse une saisine à la DGS dans les suites d'une alerte nationale (par exemple, Santé publique France dans le cas de l'identification d'un virus émergent sur le territoire), d'une alerte européenne (par exemple,

⁹ [Recommandations sanitaires 2024 aux voyageurs \(hcsp.fr\)](https://www.hcsp.fr)

l'ANSM ou SPF dans le cas de l'identification d'un virus émergent dans un pays européen) ou d'un évènement de vigilance (par exemple, l'ABM dans le cas de la survenue d'une infection à *Strongyloides stercoralis*, anguillulose chez un receveur de produit du corps humain).

A la réception de cette saisine, la DGS saisit à son tour le Secproch au sein du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP).

A chaque fois, le Secproch prend en compte :

- Le contexte spécifique du process envisagé (AMP, greffe organes, tissus, CSH, administration du lait à usage thérapeutique).
- Les connaissances actuelles concernant les risques d'infectiosité de l'agent infectieux envisagé vis-à-vis des gamètes, des patientes et de l'enfant à naître ;
- Les avis déjà élaborés pour les autres produits du corps humain ;
- Les recommandations des autres pays et autres sociétés savantes.

Une fois les recommandations publiées par le HCSP, l'Agence de la biomédecine envoie aux professionnels concernés un courrier les informant de cette publication. Dans la plupart des cas, des algorithmes décisionnels spécifiques élaborés par l'ABM sont également adressés lors de cet envoi.

En 2023, ces courriers ont été adressés :

- Pour la mise à jour des recommandations SARS-CoV-2 dans les suites de l'avis du HCSP paru en décembre 2022 ;
- Pour la mise à jour des recommandations CMV et AMP dans les suites de l'avis du HCSP paru en juillet 2023.

Le GT Secproch a également été sollicité lors de la révision des bonnes pratiques en AMP sur les risques viraux et l'organisation des laboratoires d'AMP. Une réflexion globale a été initiée avec des professionnels et des virologues de l'AMP, des représentants de l'ABM et du GT Secproch. Ce travail a été finalisé en 2023 et a été présenté aux professionnels (cf. V.9 Information, formations et communications).

VI. Perspectives pour les années 2024 (N+1) et 2025 (N+2)

- Pour les années 2024 et 2025, les perspectives du Pôle sécurité-qualité concernant l'AMP vigilance sont notamment les suivantes :
- Dans le cadre d'une thèse en santé publique, finaliser l'élaboration du modèle de tableau de bord comme outil de surveillance (niveau national et niveau centre d'AMP) à partir des données du système national des données de santé (SNDS) ;
- Décliner le tableau de bord de la surveillance des évènements réalisée sur l'année pour les autres effets indésirables, faire un retour de ces données aux centres d'AMP et envisager des mesures correctives si nécessaire ;
- Diffuser les conclusions de l'enquête sur les hémopéritoines sévères à l'ensemble des professionnels ;
- Poursuivre la formation en identitovigilance (classes virtuelles) aux CLA, il est envisagé de l'ouvrir aux autres membres des équipes des centres d'AMP (gynécologues, biologistes et techniciens) ;
- Finaliser l'application Horus en vue de son lancement et développer ensuite de nouvelles évolutions ; par exemple, mise en place de formulaires de déclarations spécifiques à tel ou tel évènement (erreur d'attribution, infection secondaire à ponction d'ovocytes, ...) ;
- Finaliser la mise à jour des recommandations AMP et thromboses ;
- Reprendre la diffusion des bulletins d'informations AMPVigilance'infos avec une fréquence idéale de deux numéros dans l'année ;
- Entamer la réflexion concernant les contaminations des cultures embryonnaires ;
- Développer un Infoservice pour valoriser le travail des CLA.

VII. Annexes

Annexe I : Nombre de déclarations par région et par centre clinico-biologique / laboratoire d'insémination artificielle en 2023

1. Nombre de déclarations par région et par centre clinico-biologique en 2023

Nouvelle région INSEE	Centre	Nombre de déclarations	Nombre d'effets indésirables	Nombre d'incidents	Nombre d'incidents et effets liés	NB_HC
Auvergne-Rhône-Alpes	0701_0701	1	0	1	0	0
Auvergne-Rhône-Alpes	3801_3801	1	0	1	0	0
Auvergne-Rhône-Alpes	3802_3802	4	3	1	0	0
Auvergne-Rhône-Alpes	4201_4201	1	0	1	0	0
Auvergne-Rhône-Alpes	6301_6301	4	3	1	0	0
Auvergne-Rhône-Alpes	6302_6302	1	0	1	0	0
Auvergne-Rhône-Alpes	6901_6901	1	1	0	0	0
Auvergne-Rhône-Alpes	6902_6902	11	9	2	0	0
Auvergne-Rhône-Alpes	6907_6907	1	1	0	0	0
Auvergne-Rhône-Alpes	7405_7405	1	1	0	0	0
Auvergne-Rhône-Alpes	4205_4205	0	0	0	0	0
Auvergne-Rhône-Alpes	6904_6904	0	0	0	0	0
Bourgogne-Franche-Comté	2101_2101	7	4	3	0	0
Bourgogne-Franche-Comté	2502_2502	3	1	2	0	0
Bourgogne-Franche-Comté	2503_2503	9	3	6	0	0
Bretagne	2901_2901	6	2	4	0	0
Bretagne	3502_3502	3	3	0	0	0
Bretagne	2903_2903	0	0	0	0	0
Bretagne	3501_3501	0	0	0	0	0
Bretagne	5601_5602	0	0	0	0	0
Centre-Val de Loire	2801_2801	1	1	0	0	0
Centre-Val de Loire	3701_3701	5	5	0	0	0
Centre-Val de Loire	4408_4408	1	0	1	0	0
Centre-Val de Loire	4503_4503	6	0	6	0	0
Centre-Val de Loire	3702_3702	0	0	0	0	0
Centre-Val de Loire	4504_4504	0	0	0	0	0
Grand-Est	0801_0801	1	1	0	0	0
Grand-Est	5103_5104	2	2	0	0	0
Grand-Est	5401_5401	1	1	0	0	0
Grand-Est	5707_5707	5	5	0	0	0
Grand-Est	6701_6701	6	1	5	0	0
Grand-Est	5101_5101	0	0	0	0	0
Grand-Est	5403_5403	0	0	0	0	0
Grand-Est	6802_6802	0	0	0	0	0
Grand-Est	8802_8802	0	0	0	0	0
Guadeloupe	9705_9705	2	0	2	0	0

Nouvelle région INSEE	Centre	Nombre de déclarations	Nombre d'effets indésirables	Nombre d'incidents	Nombre d'incidents et effets liés	NB_HC
Hauts-De-France	5901_5901	5	4	1	0	0
Hauts-De-France	5902_5902	8	3	5	0	0
Hauts-De-France	6001_6001	2	1	1	0	0
Hauts-De-France	6201_6202	3	1	2	0	0
Hauts-De-France	6204_6204	2	2	0	0	0
Hauts-De-France	6208_6208	5	5	0	0	0
Hauts-De-France	8003_8002	2	1	1	0	0
Hauts-De-France	8004_8004	12	5	5	0	2
Hauts-De-France	5910_5910	0	0	0	0	0
Ile-de-France	7501_7501	8	5	3	0	0
Ile-de-France	7503_7503	21	12	9	0	0
Ile-de-France	7505_7505	8	7	1	0	0
Ile-de-France	7507_7525	4	4	0	0	0
Ile-de-France	7509_7509	5	5	0	0	0
Ile-de-France	7511_7511	6	3	3	0	0
Ile-de-France	7516_7526	4	4	0	0	0
Ile-de-France	7701_7702	1	0	1	0	0
Ile-de-France	7803_7803	1	0	1	0	0
Ile-de-France	9101_9101	2	1	1	0	0
Ile-de-France	9203_9203	7	2	5	0	0
Ile-de-France	9204_9204	7	5	2	0	0
Ile-de-France	9205_9205	14	4	10	0	0
Ile-de-France	9213_9213	7	7	0	0	0
Ile-de-France	9301_9301	20	12	6	2	0
Ile-de-France	9303_9303	1	0	0	0	1
Ile-de-France	9404_9404	7	6	1	0	0
Ile-de-France	7801_7801	0	0	0	0	0
Ile-de-France	9201_9201	0	0	0	0	0
Ile-de-France	9304_7527	0	0	0	0	0
Ile-de-France	9305_9305	0	0	0	0	0
Ile-de-France	9402_9402	0	0	0	0	0
Ile-de-France	9506_9506	0	0	0	0	0
Martinique	9703_9703	1	0	1	0	0

Nouvelle région INSEE	Centre	Nombre de déclarations	Nombre d'effets indésirables	Nombre d'incidents	Nombre d'incidents et effets liés	NB_HC
Normandie	7601_7601	3	3	0	0	0
Normandie	7602_7603	3	3	0	0	0
Normandie	7604_7604	3	3	0	0	0
Normandie	1401_1401	0	0	0	0	0
Normandie	5001_5001	0	0	0	0	0
Nouvelle-Aquitaine	1704_1704	2	2	0	0	0
Nouvelle-Aquitaine	2402_2404	4	4	0	0	0
Nouvelle-Aquitaine	3302_3302	4	4	0	0	0
Nouvelle-Aquitaine	3303_3303	1	1	0	0	0
Nouvelle-Aquitaine	6405_6405	3	2	1	0	0
Nouvelle-Aquitaine	8601_8601	4	1	3	0	0
Nouvelle-Aquitaine	8703_8703	2	1	1	0	0
Nouvelle-Aquitaine	6403_6403	0	0	0	0	0
Occitanie	3001_3001	4	1	3	0	0
Occitanie	3101_3101	6	5	1	0	0
Occitanie	3401_3401	8	4	4	0	0
Occitanie	3404_3404	2	2	0	0	0
Occitanie	6602_6603	1	1	0	0	0
Occitanie	3102_3102	0	0	0	0	0
Occitanie	3105_3105	0	0	0	0	0
Pays de la Loire	4401_4401	6	6	0	0	0
Pays de la Loire	4402_4402	2	2	0	0	0
Pays de la Loire	4404_4404	2	0	0	0	2
Pays de la Loire	4405_4405	1	1	0	0	0
Pays de la Loire	4901_4901	5	0	5	0	0
Pays de la Loire	7201_7201	4	4	0	0	0
Pays de la Loire	8502_8502	6	4	1	0	1
Provence-Alpes-Côte d'Azur	0601_0601	6	6	0	0	0
Provence-Alpes-Côte d'Azur	0602_0608	6	6	0	0	0
Provence-Alpes-Côte d'Azur	1301_1301	2	2	0	0	0
Provence-Alpes-Côte d'Azur	1303_1303	3	0	3	0	0
Provence-Alpes-Côte d'Azur	1305_1305	15	14	1	0	0
Provence-Alpes-Côte d'Azur	1306_1306	7	4	2	0	1
Provence-Alpes-Côte d'Azur	8402_8402	2	2	0	0	0
Provence-Alpes-Côte d'Azur	8302_8305	0	0	0	0	0
Réunion	9704_9704	2	1	1	0	0
Réunion	9707_9707	0	0	0	0	0

2. Nombre de déclarations par région et par laboratoire d'insémination artificielle en 2023

Nouvelle région INSEE	Centre	Nombre de déclarations	Nombre d'effets indésirables	Nombre d'incidents	Nombre d'incidents et effets liés	NB_HC
Hauts-De-France	6209B	1	0	1	0	0
Ile-de-France	7524B	1	0	1	0	0

Annexe II : Résultats de l'étude « hémopéritoine »

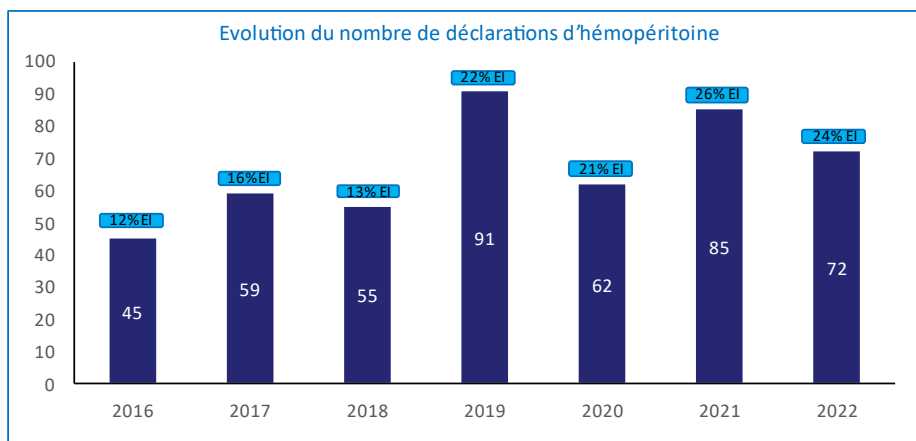


ENQUETE HEMOPERITOINE



27 septembre 2023 - Atelier FFER 2023
Gaelle Lemardeley

CONTEXTE



→ Représentent en moyenne 21% des effets indésirables déclarés en AMP vigilance et env. 0.13 % des ponctions d'ovocytes



OBJECTIFS DE L'ENQUETE

1/ Permettre au centre d'identifier les éventuelles défaillances et mettre en place des mesures préventives / correctives suite à une déclaration d'hémopéritoine sévère
= Outil d'analyse systémique

2/ Enquête cas - témoins : identifier les facteurs prédictifs d'hémopéritoine sévère et établir un score du risque de survenue d'un hémopéritoine (si le modèle est suffisamment prédictif)
= Outil d'aide à la décision

PROTOCOLE

▪ **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'inclusion** :

Cas : hémopéritoine sévère c'est-à-dire avec saignement supérieur à 350 ml ou une hospitalisation supérieure à 24h ou une reprise chirurgicale ou un acte transfusionnel.

Témoins : pour chaque cas, deux patientes ayant eu un prélèvement d'ovocytes les jours précédant immédiatement le cas, dans le même centre, par d'autres opérateurs si possible, sans qu'un diagnostic d'hémopéritoine n'ait été fait (quel que soit son degré de gravité).

▪ **Nombre minimum de sujets nécessaire** : 450 sujets soit 150 cas et 300 témoins (OR =2, $\alpha = 5\%$, puissance 90%)

▪ **Durée initiale de l'enquête** : 3 à 4 ans

QUESTIONNAIRE

I- Données pré-ponction

Age (ans) :

Poids (kg) :

Taille (cm) :

1- Données pré-ponction relatives à la patiente : conditions initiales, antécédents, stimulation ,...

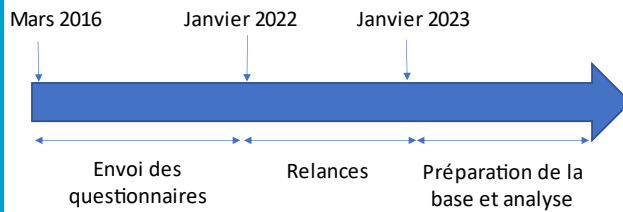
2- Ponction ovarienne : anesthésie, opérateur, matériel / équipement, geste opératoire,....

3- Données post-ponction : consignes, durée de surveillance, contrôle échographique,...

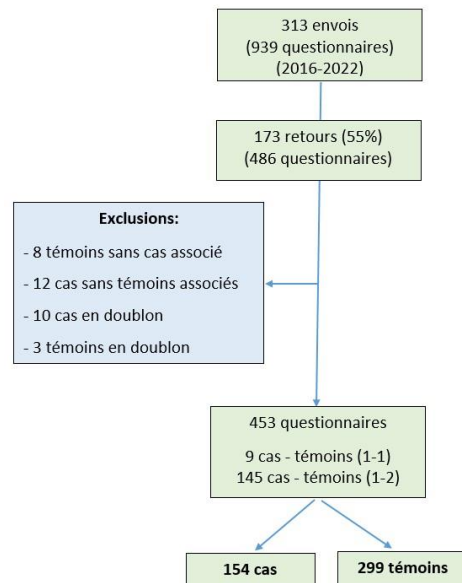
Mars 2016 : Envoi des questionnaires à chaque déclaration d'hémopéritoine sévère

I.1 - Conditions initiales	
Anomalies tubaires (trompes altérées / obturées / absentes / ligaturées)	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
Anovulation / dysovulation :	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
--> Si oui, précisez :	<input type="radio"/> WHO I <input type="radio"/> WHO IIa <input type="radio"/> WHO IIb (SOPK) <input type="radio"/> WHO III
Anomalie de la réserve ovarienne :	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
Autres pathologies ovariennes (kyste...)	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
Pathologie utérine gênant l'accès aux ovaires (fibrome...)	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
Endométriose :	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
--> Si oui, précisez le stade :	<input type="radio"/> stade 1 <input type="radio"/> stade 2 <input type="radio"/> ND <input type="radio"/> stade 3 <input type="radio"/> stade 4
--> Si oui, précisez la(s) localisation(s) :	<input type="checkbox"/> ovarié <input type="checkbox"/> trompes <input type="checkbox"/> utérus <input type="checkbox"/> autre

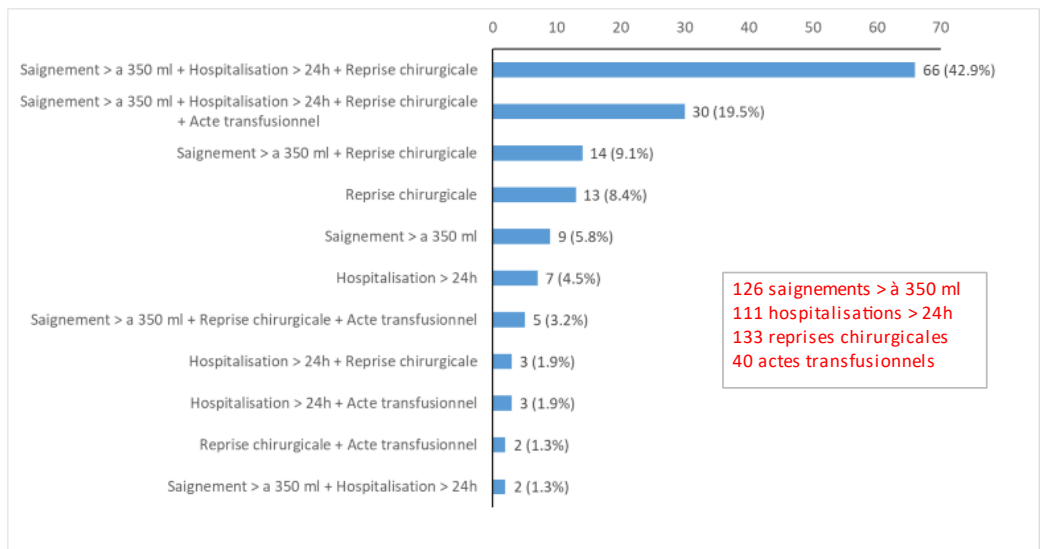
FLOW CHART



- 80 centres sollicités
- 54 centres ont répondu
- En moyenne 3,4 cas d'hémopéritoines sévères par centre répondant [1-16] (médiane = 2,5)



Critères d'inclusion des cas



ANALYSE DESCRIPTIVE CAS / TEMOINS

AGE ET IMC

- Age : pas de différence significative entre cas et témoins
 - IMC : différence significative entre cas et témoins
- ↩ Proportion d'IMC bas plus importante chez les cas
- ↩ Proportion d'IMC élevé plus importante chez les témoins

	Cas n=154	Témoins n=299	p-value
AGE (Années)			
Age moyen ± écart-type	32.8 (±5.2)	33.4 (±4.9)	0.2106
Classe d'âge			
<30	39 (25.3%)	66 (22.1%)	0.7404
30-34	58 (37.7%)	105 (35.1%)	
35-37	27 (17.5%)	62 (20.7%)	
38-39	13 (8.4%)	34 (11.4%)	
>=40	17 (11%)	32 (10.7%)	
IMC (Kg/m²)			
IMC moyen ± écart-type	22.1 (±4.5)	23.8 (±4.6)	0.0003
Classe IMC			
IMC < 18.5	23 (14.9%)	19 (6.4%)	0.0035
18.5 ≤ IMC ≤ 24.9	101 (65.6%)	189 (63.2%)	
25 ≤ IMC ≤ 29.9	24 (15.6%)	63 (21.1%)	
IMC ≥ 30	6 (3.9%)	28 (9.4%)	

INDICATIONS DE LA FIV

	Cas n=154	Témoins n=299	p-value
Anomalie tubaire	19 (12.3%)	56 (18,7%)	0.1087
Anovulation / dysovulation	41 (26.6%)	41 (13,7%)	0.0012
WHO I	1 (2.4%)	1 (2,4%)	0.0563
WHO III	2 (4.9%)	8 (19,5%)	
WHO IIa	8 (19.5%)	4 (9,8%)	
WHO IIb (SOPK)	30 (73,2%)	28 (68,3%)	
Anomalie réserve ovarienne	26 (16.9%)	75 (25.1%)	0.0563
Taux AMH moyen ± écart-type	5.3 (±10.8)	3.5 (±8.6)	0.0952
CFA moyen ± écart-type	21.5 (±14)	16.8 (±11.4)	0.0009
Autre pathologie ovarienne	10 (6.5%)	15 (5%)	0.5204
Pathologie utérine	2 (1.3%)	7 (2.3%)	0.7244
Endométriose	26 (16.9%)	55 (18.4%)	0.7959
ND	9 (34.6%)	27 (49.1%)	0.7959
stade 1	4 (15.4%)	2 (3.6%)	
stade 2	4 (15.4%)	8 (14.5%)	
stade 3	1 (3.9%)	5 (9.1%)	
stade 4	8 (30.8%)	13 (23.6%)	

ANTECEDENTS

	Cas n=154	Témoins n=299	p-value
ATCD chirurgie pelvienne	25 (16.4%)	69 (23.3%)	0.1109
ATCD d'infections pelviennes	2 (1.3%)	10 (3.4%)	0.3529
ATCD d'hémopéritoïnes	1 (0.7%)	3 (1%)	1
ATCD d'HSO	9 (5.9%)	9 (3.1%)	0.2036
Prise d'antiagrégant plaquettaire ou d'anticoagulant dans les 10 jours précédant la ponction	6 (4.1%)	5 (1.7%)	0.1931

→ ATCD : Pas de différence significative entre cas et témoins

STIMULATION OVARIENNE

- Dans 56% le nombre de follicules (> 12 mm) est évalué le jour du déclenchement
- Dans 58% le taux d'oestradiol est mesuré le jour du déclenchement
- Différence significative entre cas et témoins sur le nombre moyen de follicules et sur le taux d'oestradiol

	Cas n=154	Témoins n=299	p-value
Type de follicules			0.4967
follicules matures	150 (97.4%)	294 (98.3%)	
follicules en vue de MIV	4 (2.6%)	5 (1.7%)	
Protocole de stimulation			0.5647
Antagoniste	122 (79.2%)	222 (74.3%)	
Agoniste	27 (17.5%)	68 (22.7%)	
Agoniste.Antagoniste	.	1 (0.3%)	
Naturel	5 (3.3%)	7 (2.3%)	
Naturel.Antagoniste	.	1 (0.3%)	
Survenue d'HSO	11 (7.1%)	11 (3.7%)	0.1115
Modérée	8 (7.7%)	9 (8.8%)	
SevereGrade A	2 (18.2%)	2 (18.18%)	
SevereGrade B	1 (9.1%)	.	
Nombre de follicules			
J-2	25	52	
(nb, nb moyen ± écarttype)	11.4 (±5.5)	8.7 (±4.9)	0.0302
J-1	43	77	
(nb, nb moyen ± écarttype)	12.8 (±9.6)	10.8 (±6.6)	0.2326
J-déclenchement	86	170	
(nb, nb moyen ± écarttype)	13.5 (±8.5)	10 (±5.7)	0.0007
Taux d'oestradiol (pg/ml)			
J-2	23	52	
(nb, nb moyen ± écarttype)	2058.6 (±1304.2)	1608.9 (±1211.1)	0.1518
J-1	41	73	
(nb, nb moyen ± écarttype)	2054.9 (±1141.8)	1637.8 (±895.9)	0.0331
J-déclenchement	90	174	
(nb, nb moyen ± écarttype)	2133.5 (±1526.3)	2038.3 (±2488.3)	0.7015

GESTE OPERATOIRE

	Cas	Témoins	p-value
Type d'anesthésie			0.9640
analgesieou neuroleptanalgesie	21 (13.6%)	36 (12%)	
generale	91 (59.1%)	179 (59.9%)	
locale	38 (24.7%)	75 (25.1%)	
loco-regionale	4 (2.6%)	9 (3%)	
Sédation suffisante	134 (97.1%)	276 (99.6%)	0.0429
Opérateur en formation	32 (20.8%)	52 (17.4%)	0.3753
Type de ponction			0.1151
Trans-abdominale	2 (1.3%)	.	
Trans-vaginale	152 (98.7%)	299 (100%)	
Flushing	15 (10.4%)	30 (10.6%)	0.9571
Difficulté dans le geste	11 (7.4%)	11 (3.8%)	0.1099
Nombre d'ovocytes	11.5 (±7.9)	9.3 (±5.7)	0.0023
Temps opératoire	17.2 (±8.3)	15.7 (±7.2)	0.0422

MATERIEL / EQUIPEMENT (n=154 cas)

AIGUILLES DE PONCTION

FABRICANT_AIGUILLE	NB
COOK	65 (42.2%)
CCD	32 (20.8%)
ELLIOS	32 (20.8%)
ORIGIO	10 (6.5%)
NR	8 (5.2%)
VITROLIFE	5 (3.3%)
COOPER SURGICAL	2 (1.3%)

GUIDES

- 66% Guide à usage unique
- 96% Pas de problème d'adéquation Guide-Aiguille

ASPIRATION

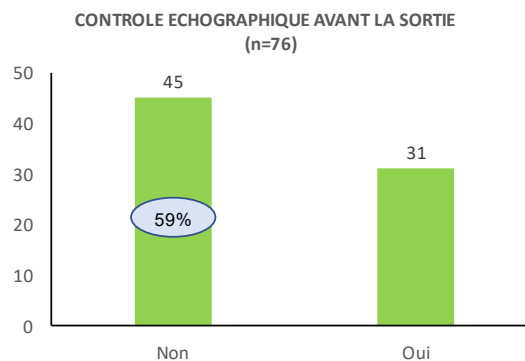
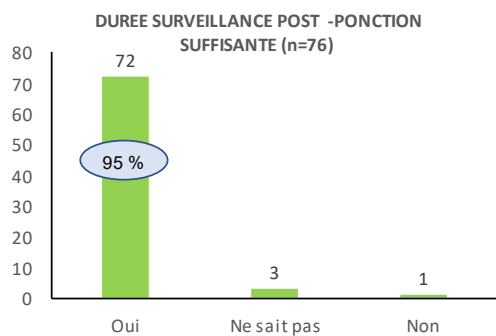
- Type d'aspiration: 80% à la pompe (vs seringue)

TABLE

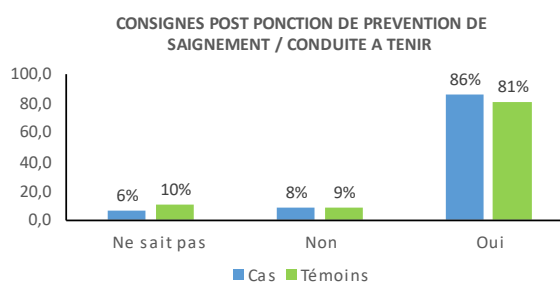
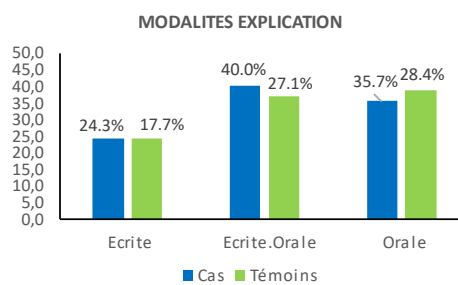
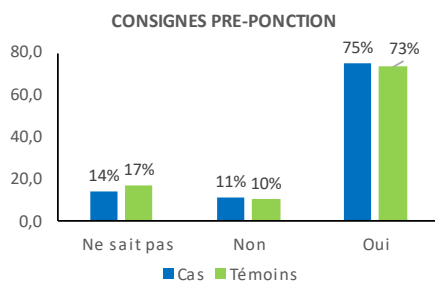
- 94% table opératoire (vs chaise gynécologique)
- 99% table adaptée au geste
- 87% état de la table bon ou neuf

POST PONCTION

Diagnostic d'HP après le retour à domicile dans 49% des cas (n=76/154)



CONSIGNES RISQUE HEMORRAGIQUE



2/ IDENTIFICATION DES FACTEURS PRÉDICTIFS D'HÉMOPÉRITOINE SÉVÈRE

- Analyse univariée et multivariée : régression logistique conditionnelle pour tenir compte de l'appariement des cas et des témoins sur le centre

↳ **1^{ère} modèle d'ajustement** : identifier uniquement les caractéristiques des femmes à risque parmi l'âge, l'IMC, les causes d'infertilité et les antécédents

↳ **2^{ème} modèle d'ajustement** : ajout des caractéristiques de la tentative (stimulation, geste opératoire)

- 1^{ère} modèle ajusté sur les caractéristiques des femmes :

✓ facteurs de risque: IMC bas et Anovulation

✓ facteur de protection : Anomalie de la réserve ovarienne

==> D'autres modèles d'ajustement en cours

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OR	CI 95%	OR _a	CI 95%
ODDS RATIOS				
AGE				
<30	1.04	[0.60-1.79]	0.92	[0.49-1.71]
30-34	réf		réf	
35-37	0.8	[0.46-1.38]	0.83	[0.43-1.59]
38-39	0.68	[0.33-1.41]	0.76	[0.31-1.88]
≥40	0.96	[0.49-1.86]	1.36	[0.60-1.71]
IMC				
IMC < 18.5	2.48	[1.25-4.94]	2.31	[1.03-5.22]
18.5 ≤ IMC ≤ 24.9	réf		réf	
25 ≤ IMC ≤ 29.9	0.734	[0.42-1.28]	0.88	[0.47-1.66]
IMC ≥ 30	0.33	[0.12-0.92]	0.39	[0.12-1.23]
INDICATIONS DE LA FIV				
Anomalie tubaire	0.59	[0.34-1.05]	0.76	[0.38-1.51]
Anovulation / dysovulation	2.12	[1.27-3.52]	2.18	[1.16-4.09]
Anomalie de la réserve ovarienne	0.6	[0.36-0.99]	0.49	[0.27-0.92]
Autre pathologie ovarienne	1.29	[0.52-3.22]	1.59	[0.50-5.11]
Pathologie utérine	0.49	[0.09-2.53]	0.65	[0.11-3.86]
Endométriose	0.89	[0.53-1.48]	1.31	[0.67-2.55]
ANTECEDENTS				
ATCD de chirurgie pelvienne	0.60	[0.36-1.01]	0.73	[0.37-1.41]
ATCD d'infections pelviennes	0.35	[0.07-1.66]	0.39	[0.07-2.24]
ATCD d'hémopéritoïnes	0.67	[0.07-6.41]	0.59	[0.04-8.52]
ATCD d'HSO	1.86	[0.73-4.70]	1.85	[0.57-5.99]
Prise d'antiagrégant plaquettaire ou d'anticoagulant dans les 10 jours précédant la ponction	2.13	[0.64-7.04]	2.74	[0.56-13.37]

PROCHAINES ÉTAPES...

- Réflexion avec un GT sur :
 - la validation des modèles d'ajustement
 - les recommandations de pratiques, le cas échéant
 - une étude complémentaire sur le matériel / aiguilles de ponction
- Diffusion des résultats de l'enquête auprès des centres via une Newsletter
- Publication de l'enquête dans une revue scientifique

REMERCIEMENTS DES CENTRES

0701_0701	3303_3303	5401_5401	7201_7201	8302_8305	9404_9404
1301_1301	3401_3401	5403_5403	7501_7501	8502_8502	9506_9506
1303_1303	3502_3502	5901_5901	7503_7503	8703_8703	9704_9704
1401_1401	3701_3701	6001_6001	7505_7505	9201_9201	9707_9707
1701_1701	3801_3801	6301_6301	7507_7525	9203_9203	
2503_2503	4201_4201	6405_6405	7601_7601	9305_9305	
2901_2901	4401_4401	6602_6603	7602_7603	9204_9204	
3001_3001	4402_4402	6701_6701	7604_7604	9205_9205	
3102_3102	4405_4401	6901_6901	8003_8002	9213_9213	
3302_3302	4405_4405	6902_6902	8004_8004	9301_9301	

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

Thesaurus des incidents par étape de survenue

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

AMP- INE01.00	Étape du prélèvement* * On entend par « étape de prélèvement », l'étape allant de la prise en charge du couple/patient/donneur jusqu'au transport des gamètes et tissus germinaux vers le laboratoire.	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	Étape 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	Evaporation 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

Code	Cause	Exemples
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	

3 causes maximums peuvent être renseignées



1, avenue du Stade de France
93212 Saint-Denis la Plaine cedex
France

www.agence-biomedecine.fr