

AMP vigilance

Rapport annuel 2019 sur le dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation

**Direction générale médicale et
scientifique
Pôle Sécurité-Qualité
Pôle qualité des données
Direction procréation embryologie
génétique humaines**

Sommaire

I. INTRODUCTION	I-3
II. CHIFFRES CLES D'ACTIVITES	II-4
III. METHODOLOGIE	III-5
IV. BILAN DES DECLARATIONS D'AMP VIGILANCE	IV-6
IV.1 Données générales	IV-6
IV.1.1 Evolution du nombre de déclarations	IV-6
IV.1.2 L'AMP vigilance au sein des établissements.....	IV-7
IV.1.3 Délai de déclaration.....	IV-8
IV.1.4. Les déclarations hors champ	IV-8
IV.2 Les effets indésirables	IV-11
IV.2.1 Chiffres clés	IV-11
IV.2.2 Typage des effets indésirables	IV-12
IV.2.3 Répartition des effets indésirables par discipline médicale	IV-13
IV.2.4 Evénements donneur/donneuse	IV-27
IV.2.5 Evénements enfants issus d'une AMP.....	IV-28
IV.2.6 Gravité et conséquences	IV-29
IV.2.7 Imputabilité	IV-32
IV.2.8 Actions entreprises par les centres	IV-33
IV.2.9 Transmission à une autre vigilance	IV-33
IV.3 Incidents	IV-34
IV.3.1 Chiffres clés	IV-34
IV.3.2 Répartition des incidents par étape du processus	IV-34
IV.3.3 Répartition des incidents par sous-étape du processus	IV-36
IV.3.5 Les incidents par thématiques.....	IV-38
IV.3.6 Conséquences.....	IV-55
IV.3.7 Actions entreprises par les centres	IV-56
IV.3.8 Transmissions à une autre vigilance	IV-56
V. BILAN DES ACTIONS 2019	V-58
V.1 Rapport annuel du CLA	V-58
V.2 Aide à l'identification des risques de l'activité d'assistance médicale à la procréation	V-58
V.3 Envoi de l'enquête incubateurs auprès de tous les centres clinico biologiques d'AMP	V-59
V.4 Diffusion des bulletins d'informations d'AMP vigilance	V-60
V.5 COVI AMP vigilance	V-60
V.5.1 COVI AMP vigilance (4 février 2019).....	V-60
V.5.2 COVI AMP vigilance (jeudi 23 janvier 2020)	V-61
V.6 Formation – Information	V-61
V.7 Participation aux actions européennes	V-62
VI. PERSPECTIVES POUR L'ANNEE 2020 ET 21	VI-63
VII. GLOSSAIRE	VI-64
VIII. ANNEXES	65
Annexe I : Nombre de déclarations par région et par centre clinico-biologique / laboratoire d'insémination artificielle en 2019	65
Annexe II: Protocole et questionnaire de l'étude « hémopéritoïnes post-ponction folliculaire »	69
Annexe III : Thésaurus des incidents par étape de survenue et par cause	76

I. Introduction

Le dispositif d'AMP vigilance, tel que décrit dans le décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif aux dispositifs de biovigilance et de vigilance en assistance médicale à la procréation, repose d'une part sur le système de collecte des déclarations d'effets indésirables et d'incidents adressées à l'Agence de la biomédecine via l'application de télédéclaration AMPVigie et d'autre part sur un dispositif de surveillance d'évènements attendus.

Ce dispositif de surveillance nécessite au préalable un travail avec les professionnels, afin de définir avec eux les évènements d'intérêt à surveiller et établir leur fréquence observée, au regard de leurs pratiques. En effet, la constatation d'une fréquence anormalement élevée d'un incident ou d'un effet indésirable attendu est le signal d'une dérive, le résultat d'un changement de pratiques ou de l'environnement, nécessitant une analyse, afin de corriger le cas échéant, cette déviation. Ce dispositif devrait permettre aux professionnels d'avoir une meilleure réactivité sur ces évènements sentinelles. Cette augmentation de la fréquence de survenue de ces évènements par rapport à la fréquence attendue devra entraîner une déclaration auprès de l'Agence de la biomédecine. Ces déclarations viendront ainsi compléter celles déjà effectuées par les professionnels pour des évènements graves et inattendus, assurant ainsi une vision nationale des évènements de vigilance survenant au cours des activités d'AMP.

Par ailleurs, l'Agence envisage d'utiliser les données des bases médico-administratives de l'ATIH (Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation) et du SNDS (Système National des Données de Santé). Une étude visant, dans un premier temps, à identifier les complications rapportées via le PMSI pour les patientes hospitalisées est en cours et sera ensuite étendue aux données de la base de l'Assurance maladie. Cette étude permettra notamment de déterminer les fréquences attendues de survenue des complications déclarées dans ces bases. Cette démarche dont la temporalité est longue, car elle a comme préalable une bonne définition de la population des patients ayant recours à l'AMP et de ses complications, sera présentée aux professionnels à l'issue de sa publication.

L'analyse des déclarations de vigilance alimente un travail de fond qui participe à la démarche collective de gestion des risques et d'amélioration des pratiques. Le rapport annuel d'AMP vigilance 2019 a notamment valorisé ce retour d'expériences en illustrant les différentes catégories d'effets indésirables et d'incidents par des exemples détaillés des déclarations qui ont été reçues sur l'application AMPVigie. Ce retour vers les professionnels est indispensable pour enrichir le répertoire des mesures mises en place par des pairs, dans le contexte de survenue d'un évènement de vigilance. Il est complété par la diffusion des bulletins d'informations ou par les ateliers de l'Agence de la biomédecine organisés tous les ans dans le cadre du congrès de la FFER, qui sont une autre opportunité de partage et de retour d'expériences.

II. Chiffres clés d'activités

Les chiffres clés relatifs à l'évolution de l'activité d'AMP de 2015 à 2018 sont présentés ci-dessous.

Tableau AMPV1 Evolution de l'activité globale d'AMP entre 2015 et 2018

	2015	2016	2017	2018
Nombre de centres*	.	.	.	.
Nombre de laboratoires d'AMP	93	90	90	84 ^a
Nombre de centres clinico-biologiques	101	101	104	104 ^b
Nombre total d'inséminations artificielles	54167	52877	49366	47187
Inséminations intra-utérines intraconjugales	50714	49895	46395	44393
Inséminations intra-utérines avec sperme de donneur	3294	2982	2971	2794
Inséminations intra-cervicales avec sperme de donneur	159	0	0	0
Nombre total de tentatives réalisées en fécondation in vitro (FIV hors ICSI, ICSI, TEC)	92890	97321	102527	101524
Selon l'origine des gamètes et des embryons (quelle que soit la technique de FIV)	.	.	.	.
Intraconjugal	89829	94208	98931	97912
Don de spermatozoïdes	1613	1573	1613	1605
Don d'ovocytes	1297	1328	1816	1910
Accueil d'embryons	151	162	166	86
Non renseignée	.	50	1	11
Selon les techniques (quelle que soit l'origine des gamètes et des embryons)	.	.	.	.
FIV hors ICSI	20551	20139	20805	19688
ICSI	41679	42828	43425	40671
TEC	30660	34354	38297	41165
Nombre total de tentatives**	147057	150198	151893	148711

*On entend par « laboratoire d'Assistance Médicale à la Procréation » les laboratoires pratiquant uniquement les inséminations artificielles et par « centre clinico-biologique » les centres où sont également pratiqués les FIV et les autres techniques d'AMP autorisées. Seuls les centres ayant rendu un rapport d'activité dans les délais imposés ont été comptabilisés ; en 2016 : 1 centre clinico-biologique n'a transmis que partiellement ses données d'activité. En 2018, un laboratoire d'AMP n'a pas transmis son rapport d'activité ^a, parmi les 104 centres ^b : 1 centre a eu pour seule activité, le prélèvement, le recueil, la préparation, la conservation et la mise à disposition d'ovocytes et de sperme dans le cadre du don ; 1 centre n'a pas déclaré ses activités de fécondation in vitro et transfert d'embryons congelés, 1 centre n'ayant pas eu d'activité n'a déclaré que son stock de gamètes, 1 centre n'a déclaré qu'un mois d'activité de FIV en intraconjugale et avec spermatozoïdes de donneurs.

**Tentatives : inséminations artificielles (IIU, IIC), ponctions d'ovocytes dans le cadre des fécondations in vitro (FIV, ICSI), décongélations d'embryons congelés en vue de TEC (TEC), mises en fécondation (don d'ovocytes) et 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 04/06/2020 et concernent les données des fiches déclarées uniquement sur l'année 2019.

Ainsi, comme pour les années précédentes, toutes les modifications de déclarations concernant un évènement constaté en 2019 (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 2020 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 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 artefactuelle sous-estimer les taux.

Pour les années précédentes, les données ont été consolidées et peuvent dorénavant être considérées 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

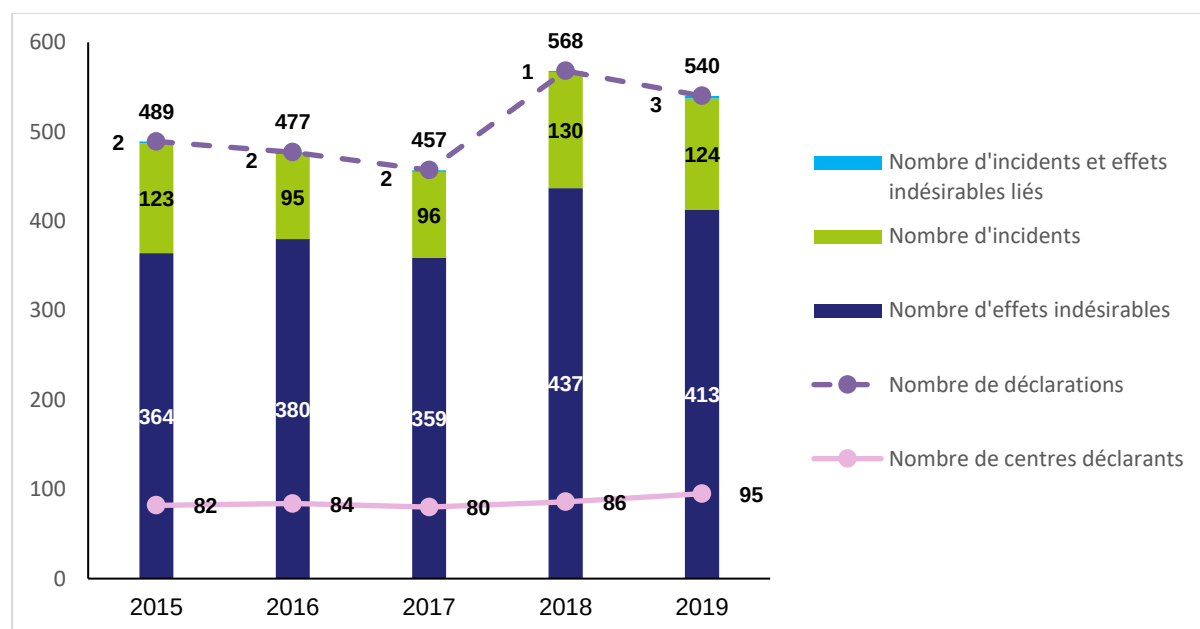
IV.1 Données générales

IV.1.1 Evolution du nombre de déclarations

Entre le 1er janvier 2019 et le 31 décembre 2019, l'Agence de la biomédecine a reçu 540 déclarations^a d'AMP vigilance provenant de 95 centres d'AMP (89 centres clinico-biologiques et 6 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 2015 à 2019



^a 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

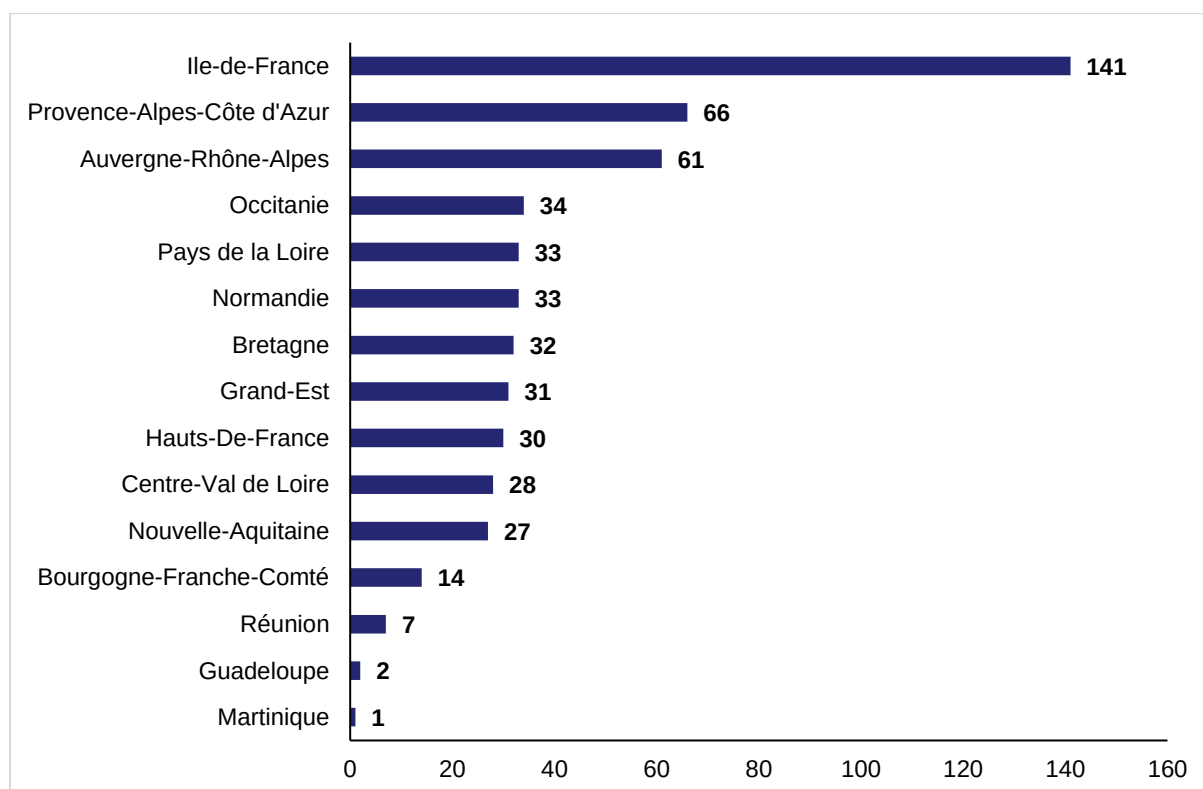
Le nombre de déclarations pour chaque centre d'AMP en 2019 est présenté en Annexe I.

Le nombre moyen de déclarations par centre en 2019 est de 5.6 et le nombre médian est de 5, les extrêmes allant de 1 à 30 déclarations.

En 2019, 16 centres clinico-biologiques n'ont pas effectué de déclaration en AMP vigilance, ce qui représente environ 15.2% des centres d'AMP.

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

Figure AMPV2 Répartition des déclarations d'AMP vigilance par région (nouvelle région INSEE) en 2019



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. Les chiffres d'activités 2019 n'étant pas disponibles au moment de la rédaction du rapport, il n'a pas été possible de rapporter le nombre de déclarations à l'activité (cf. chapitre III. Méthodologie).

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).

On constate qu'environ la moitié des déclarations sont adressées dans le mois qui suit la survenue de l'évènement concerné. Par ailleurs, à 6 mois, ce chiffre est d'environ 90%. Ces données montrent une bonne réactivité des CLA ; toutefois le travail pédagogique auprès de nos interlocuteurs doit se poursuivre sur la nécessité de déclarer sans délai.

Tableau AMPV2 Délai entre la constatation et la déclaration de l'évènement entre 2015 et 2019

Année de la déclaratio	Délai*				Total	
	<= 1 mois**	]1 mois - 6 mois]	]6 mois -12 mois]	> 12 mois		
	%	%	%	%	N	%
2015	53.8%	40.1%	4.7%	1.4%	489	100.0%
2016	41.7%	43.2%	12.2%	2.9%	477	100.0%
2017	48.4%	39.8%	9.6%	2.2%	457	100.0%
2018	43.5%	40.1%	11.6%	4.8%	568	100.0%
2019	47.0%	42.0%	9.3%	1.7%	540	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 2019, 6 événements, 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 » 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.

Un incident grave est un accident ou une erreur lié aux activités portant sur les gamètes, tissus germinaux ou embryons, entraînant ou susceptible d'entraîner :

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

Un incident grave peut aussi être le fait de toute fréquence anormalement élevée de survenue d'incidents ou d'effets indésirables attendus ou de 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.

Un effet indésirable est une réaction nocive survenant chez les personnes concernées par le processus d'AMP et qui serait liée ou susceptible d'être liée aux gamètes, aux tissus germinaux ou aux embryons ou encore aux activités qui s'y rapportent.

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 effet indésirable grave ou non grave dont la nature, la sévérité, l'évolution n'est pas attendue au regard des critères définis.

Les motifs de cette requalification sont multiples.

Il peut s'agir :

- D'un effet déclaré pour une activité hors AMP : syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) survenu dans un contexte de stimulation simple ; pour cet événement, il est à noter que le SHO a entraîné une tamponnade.
- D'un incident ne répondant pas aux définitions du décret : pas d'accident et pas d'erreur à l'origine de la survenue de l'évènement :
 - Problématiques conjugales au cours du processus d'AMP (séparation dans un contexte de violences conjugales, ...) ;
 - Constatation d'une fuite sur un robinet de flexible relié à une bonbonne d'azote ; cet événement n'a eu aucun impact sur les cuves, l'élément défectueux est remplacé rapidement ;
 - Envoi d'un mailing patient sans utiliser l'option copie cachée entraînant une rupture d'anonymat patient. Bien qu'il s'agisse d'une erreur, celle-ci n'a pas entraîné les conséquences rentrant dans le champ de l'AMP vigilance.

- Oubli par le couple des papiers d'identité nécessaires à la prise en charge ; retour au domicile et report du rendez-vous.
- De l'envoi de signaux d'alerte :
 - Signalement d'une alerte « matériel » non causée par un accident ou une erreur et n'ayant entraîné ni incident ni effet indésirable. Il est à noter que les déclarations Thermofisher® correspondent à ce type d'évènement. Elles n'ont toutefois pas été déclarées hors champ. Cette série sera détaillée dans le chapitre Incidents par thématique IV.3.5. Les déclarations ont été émises par les CLA à la demande de l'ABM, afin d'évaluer a minima l'impact au niveau national de ce signalement qui faisait l'objet de discussions sur le réseau des laboratoires d'AMP.

IV.2 Les effets indésirables

IV.2.1 Chiffres clés

L'évolution du nombre des déclarations d'effets indésirables (EI) selon les classes d'activité (AMP, Autoconservation, Don) est présentée ci-dessous.

Tableau AMPV3 Evolution du nombre de déclarations d'effets indésirables selon les classes d'activité (AMP, Préservation de la fertilité, Don)

	2017			2018			2019
Activité	Nombre de tentatives (a)	Nombre d'EI	EI déclarés /1000 tentatives	Nombre de tentatives (a)	Nombre d'EI	EI déclarés /1000 tentatives	Nombre d'EI
AMP	151893	344	2,3	148711	427	2,9	388
Inséminations	49366	6	0,1	47187	5	0,1	5
Fécondations (FIV, ICSI)	64230	319	5	60359	396	6,6	352
TEC	38297	5	0,1	41165	8	0,2	11
Type AMP non renseigné	0	14		0	18		20
Activité	Nombre de patients	Nombre d'EI	EI déclarés /1000 patients	Nombre de patients	Nombre d'EI	EI déclarés /1000 patients	Nombre d'EI
Préservation de la fertilité	7474	9	1,2	8057	3	0,4	15
Dons (gestion des donneurs)	1159	3	2,6	1163	2	1,7	7
Donneurs de gamètes	404	0	0	386	0	0	0
Donneuses de gamètes	755	3	4	777	2	2,6	7

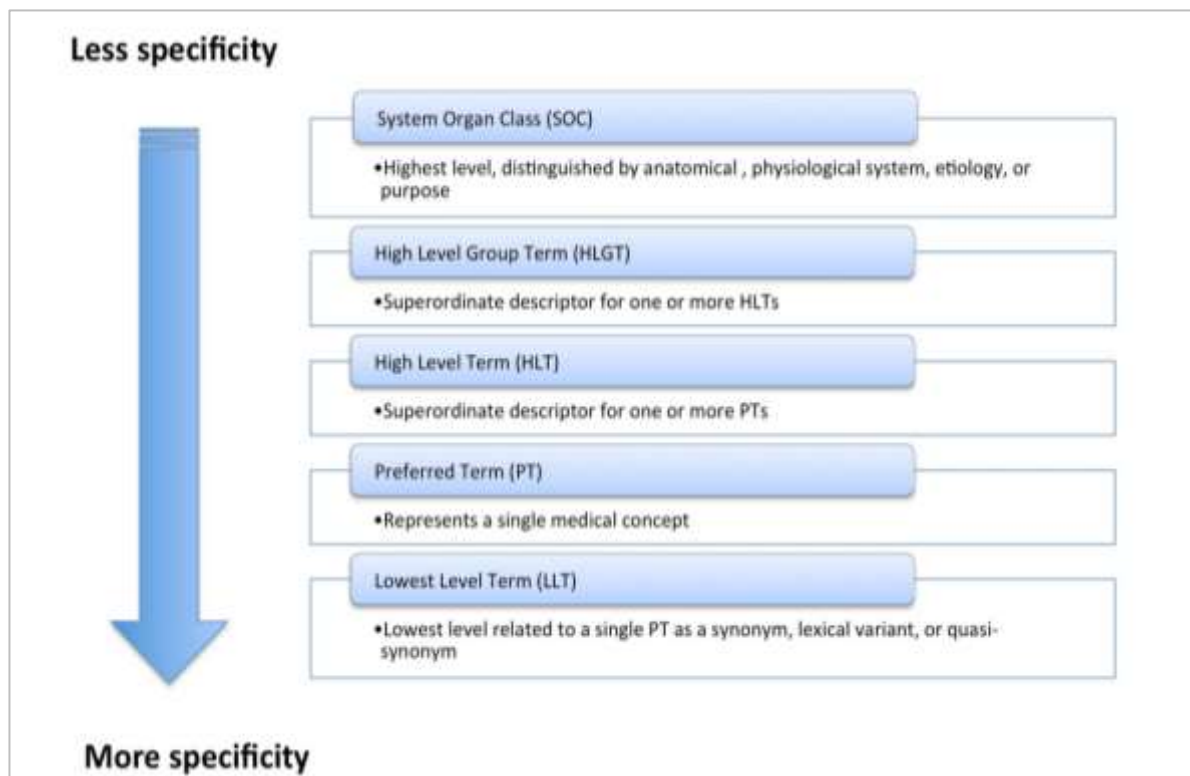
- (a) Tentatives : inséminations artificielles (IIU, IIC), ponctions d'ovocytes dans le cadre des fécondations in vitro (FIV, ICSI), décongélations d'embryons congelés en vue de TEC (TEC), mises en fécondation (don d'ovocytes) et décongélations d'ovocytes (ICSI)
- (b) Il s'agit des nouvelles autoconservations de tissus germinaux quel qu'il soit (spermatozoïdes, ovocytes, tissus testiculaires et ovariens réalisées dans l'année (en nombre de patients)

- Pour l'activité d'AMP, en moyenne au niveau national, si on rapporte le nombre d'effets indésirables déclarés à l'activité, on obtient un taux de survenue d'EI compris entre 2 et 3 EI selon les années pour 1000 tentatives d'AMP. Ce dernier est plus important pour l'activité de FIV/ICSI qui est une technique qui nécessite plus de manipulations et d'actes cliniques (ponction, transfert,...).
- Pour la préservation de la fertilité, si on rapporte le nombre d'EI au nombre de patients ayant eu un acte d'autoconservation pour préservation de la fertilité, on observe un taux d'EI variable selon les années : 1,2 ‰ en 2017 et 0,4 ‰ en 2018.
- Concernant l'activité de don, on observe également un taux d'EI /1000 patients variable selon les années : 2,6 ‰ en 2017 et 1,7 ‰ en 2018. Sur les 3 dernières années, aucun EI n'a été déclaré chez un donneur de sperme.

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 AMPV3).

Figure AMPV3. 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 2019 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

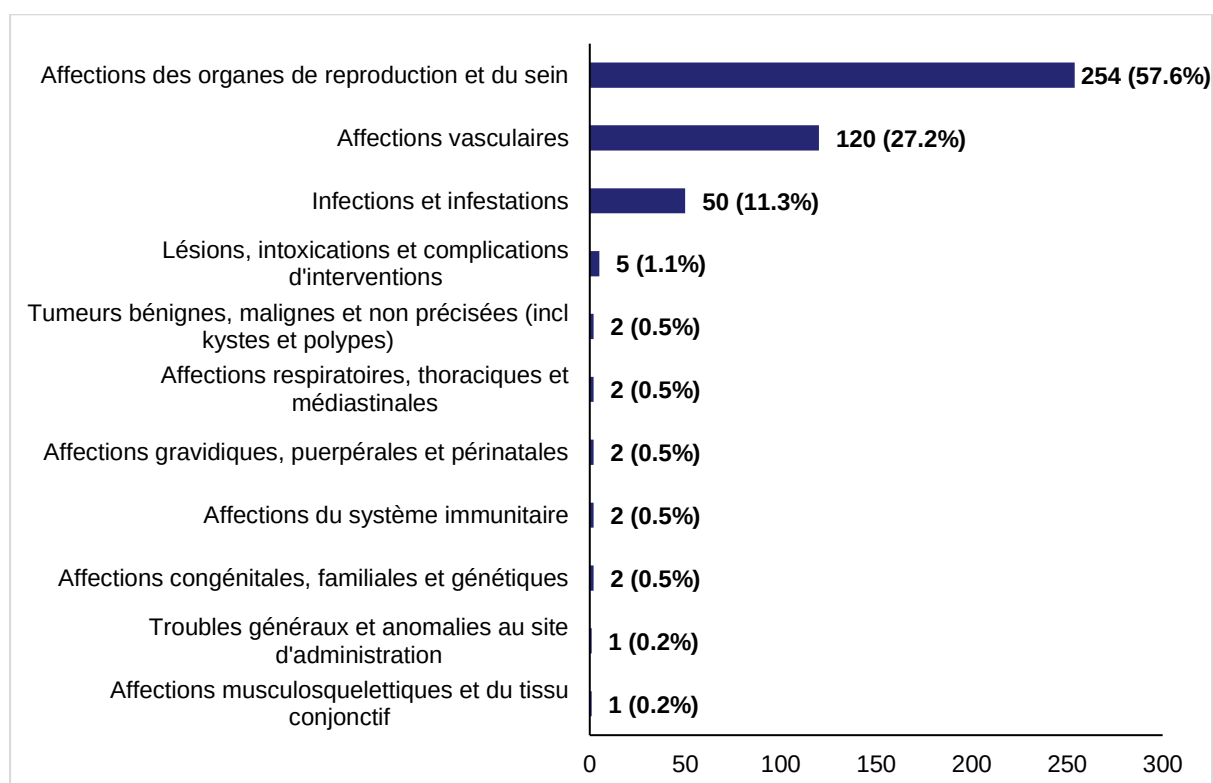
Pour une déclaration d'EI, il est possible de qualifier cet évènement avec plus d'un PT ou LLT, le nombre d'EI présenté par la suite sera donc supérieur au nombre de déclarations d'EI. En 2019, 441 EI ont été rapportés pour 416 déclarations d'EI.

En 2019, on remarque que les 3 types d'effets indésirables (EI) le plus souvent rapportés sont :

- Les affections des organes de reproduction et du sein qui représentent environ 57.6% des EI (hyperstimulations ovariennes et leurs conséquences)
- Les affections vasculaires qui représentent environ 27.2% des EI (hémopéritoines, thromboses...)
- Les infections qui représentent environ 11.3% des EI (abcès de l'ovaire, pyosalpinx, pelvipéritonite...)

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

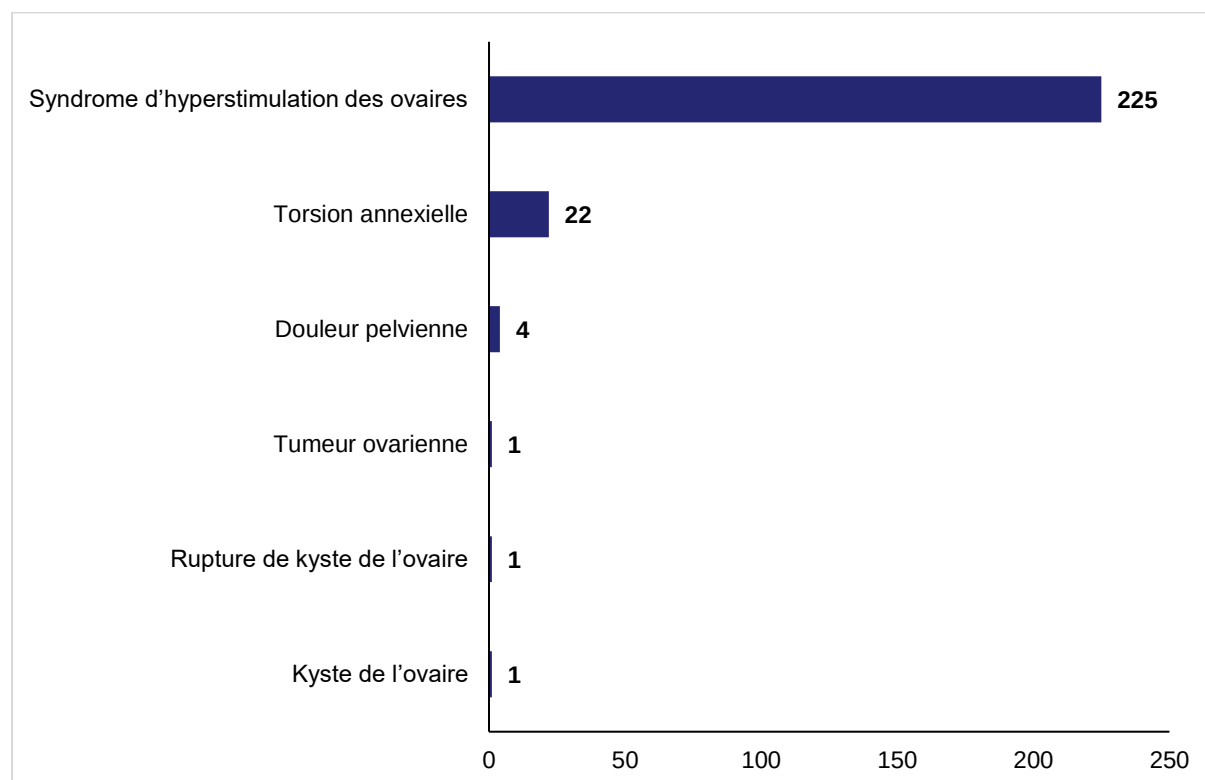
Figure AMPV4 Répartition des effets indésirables en 2019 par system organ class (SOC) selon MedDRA



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 2019 est représentée ci-dessous.

Figure AMPV5 Répartition des effets indésirables relatifs aux affections des organes de reproduction et du sein en 2019



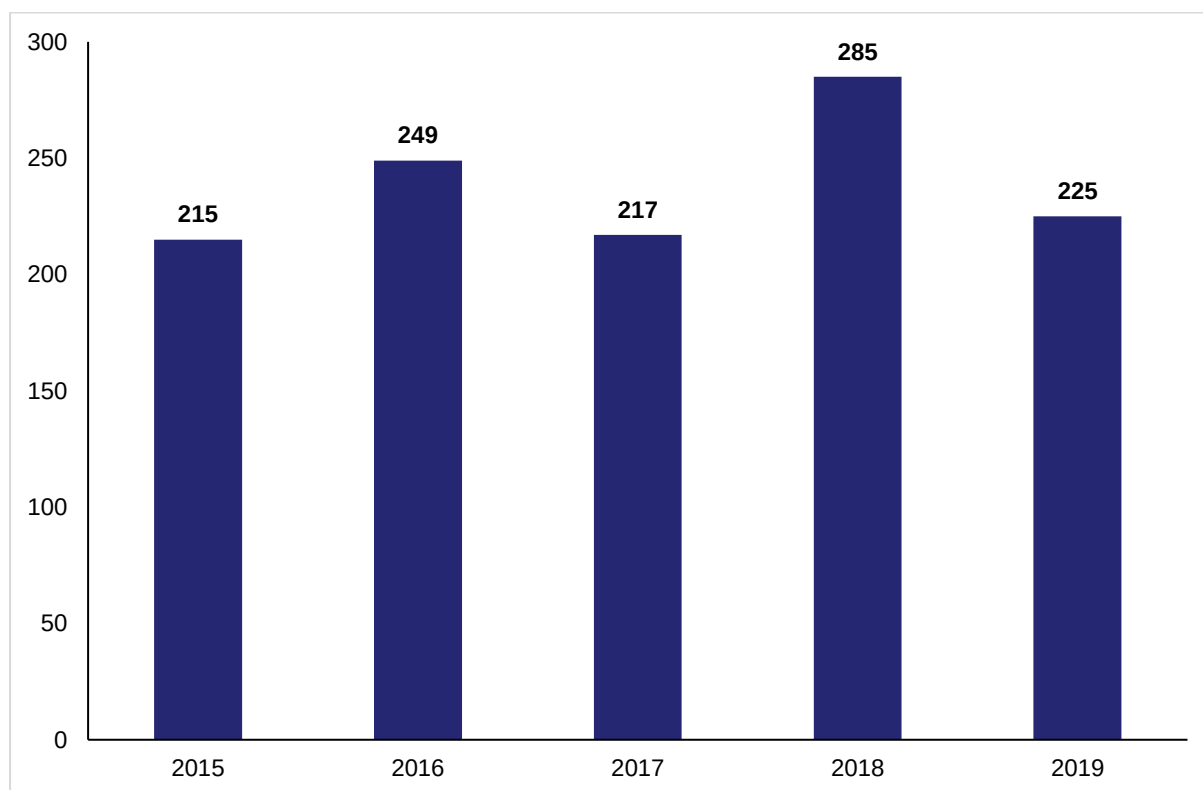
En 2019, 57.6% des déclarations d'effets indésirables concernent des complications relatives aux affections des organes de la reproduction et du sein (254/441). Il s'agit essentiellement des syndromes d'hyperstimulation ovarienne (SHO) et des torsions d'annexe qui représentent respectivement 51% (225/441) et 5% (22/441) des effets indésirables déclarés. Il convient de noter que 5 des 22 torsions d'annexe sont associées à un syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

Les déclarations de Syndromes d'Hyperstimulation Ovarienne Sévères (SHOS) représentent une part importante des déclarations d'AMP vigilance.

De par ses missions dans la promotion de la qualité et de la sécurité des soins, l'Agence de la biomédecine, en 2012, avait mis à disposition des professionnels de santé des outils d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) dans la prise en charge des SHOS. L'objectif de ces outils est de contribuer à la prévention et à une meilleure identification des risques de survenue du SHSO.

L'évolution de ce type d'effet indésirable est tout particulièrement suivi.

Figure AMPV6 Evolution des déclarations d'effets indésirables « syndrome d'hyperstimulation ovarienne » de 2015 à 2019



Depuis 5 ans, le nombre d'SHO est plutôt stable et représente en moyenne, sur les 5 dernières années, $238 \pm 29,4$ déclarations par an. En 2019, on observe une diminution d'environ 20% de ces SHO. Cette tendance est le fait de deux situations. D'une part, elle peut être la résultante des mesures de prévention mises en place par les centres d'AMP (traitement antagoniste, freeze all..) ; d'autre part, il semble que les centres considèrent cet évènement comme un évènement attendu et que de ce fait les déclarent moins.

En effet comme annoncé dans le bulletin d'information AMPVigilance'infos du mois de juillet 2019, les documents relatifs à l'outil d'évaluation des pratiques professionnelles dans la prise en charge des syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévère (SHOS) ont été mis à disposition sur le site de l'Agence de la biomédecine (<https://www.agence-biomedecine.fr/AMPVigilance>). Cet outil avait été mis en place afin d'améliorer la prévention de la survenue des SHOS et de mieux en identifier les risques de survenue.

***Classification des hyperstimulations ovariennes
sur la base d'une échelle de sévérité,
proposée par le Comité d'Experts de l'Agence de la biomédecine**

Hyperstimulation ovarienne modérée

- Inconfort, douleurs, nausées, distension
- Profil biologique normal ou modérément perturbé
- À l'échographie : ascite et augmentation du volume ovarien

Hyperstimulation ovarienne sévère

- **Grade A : signes cliniques sévères sans anomalie biologique sévère :**
 - Vomissements, diarrhée, oligurie
 - Signes respiratoires (dyspnée)
 - Ascite cliniquement évidente avec abdomen très distendu
 - Hydrothorax
 - À l'échographie : gros ovaires et ascite marquée sous le foie
 - Anomalies biologiques non sévères
- **Grade B : signes cliniques majorés + anomalies biologiques sévères :**
 - Prise de poids très rapide (> 2 kg en 24 h)
 - Dyspnée sévère et oligurie marquée
 - Hématocrite augmenté (> 50%)
 - Créatinine élevée (> 100 µmol/l) et dysfonction hépatique (enzymes hépatiques * 3 fois la normale)
- **Grade C : défaillance organique :**
 - Syndrome de détresse respiratoire aiguë
 - Insuffisance rénale aiguë

Autres complications de l'hyperstimulation ovarienne

- Thrombose
- Torsion d'annexe

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s) d'intérêt

Survenue d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne de grade 4 chez une patiente dans le cadre d'une FIV.

Suite au transfert frais d'un embryon à J3, la patiente a présenté une détresse respiratoire aiguë nécessitant la pose d'un drain thoracique en urgence. Par ailleurs, il a été diagnostiqué une grossesse extra utérine qui a nécessité deux cures de méthotrexate sans effet et pour laquelle une salpingectomie a finalement été nécessaire. Au total la patiente a été hospitalisée pendant 26 jours. Le taux d'estradiol au déclenchement était particulièrement élevé (4025 nmol/l). En vue de mesures correctives, le centre a décidé de désormais retenir ce facteur de risque et d'éviter dans ce type de situation un transfert frais.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère de grade A chez une patiente de 30 ans (AMH 13.3 ng, IMC 32).

Il s'agit de la 9^{ème} tentative (en incluant les arrêts de stimulations) et de la 3^{ème} ponction d'ovocytes. Le taux d'œstradiol la veille du déclenchement (ovitrelle et décapeptyl) est de 9214 pmol et 16 ovocytes ont été recueillis. A J7 post-ponction, le SHOS s'est aggravé avec oligurie, insuffisance rénale fonctionnelle et hydrothorax unilatéral. La patiente est alors hospitalisée en soins intensifs pendant 6 jours. L'évolution clinique est favorable sous traitement symptomatique.

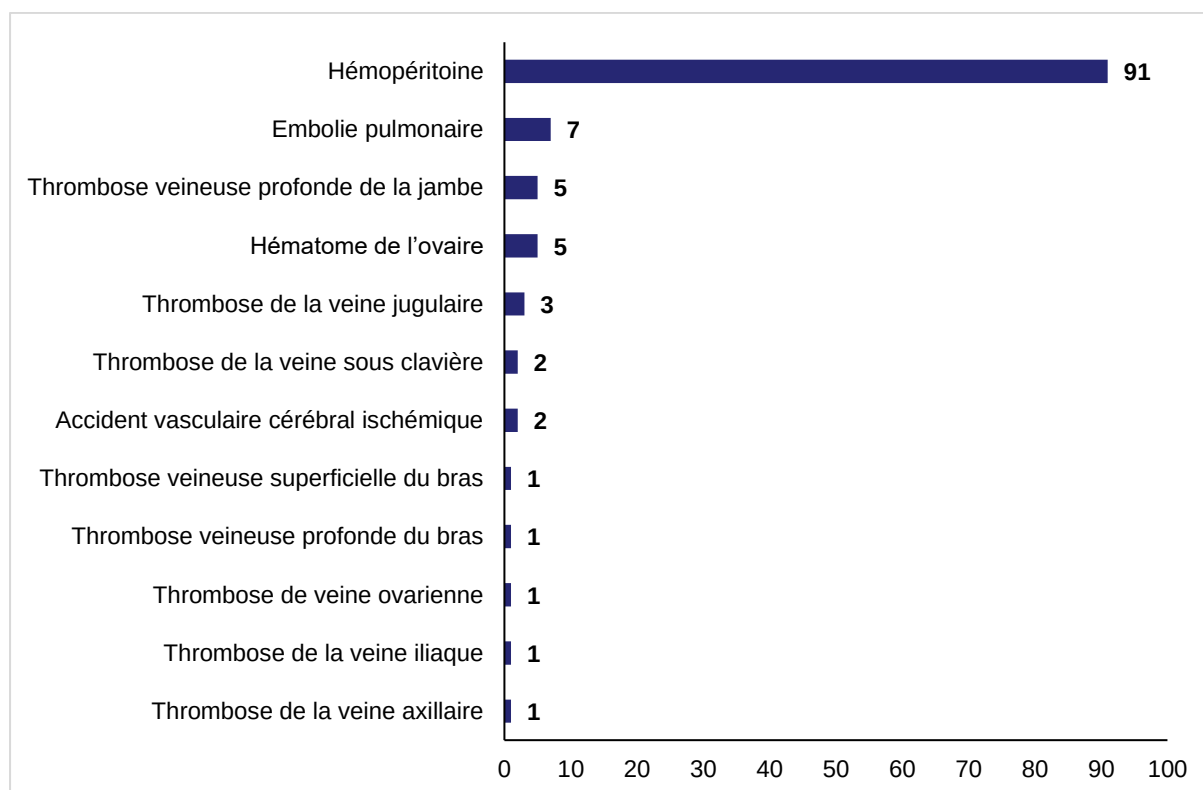
Pour la prévention des syndromes d'hyperstimulation ovarienne, les centres mettent en place différentes stratégies (protocole antagoniste, déclenchement par agoniste, « freeze all »...) en fonction des facteurs de risques des patientes et de la prise en compte de certains indicateurs (taux d'oestradiol, nombre de follicules...).

IV.2.3.2 Répartition des effets indésirables relatifs aux affections vasculaires

La répartition des effets indésirables relatifs aux affections vasculaires en 2019 est représentée ci-dessous.

En 2019, les affections vasculaires représentent 27.2% (120 cas) des effets indésirables déclarés.

Figure AMPV7 Répartition des effets indésirables relatifs aux affections vasculaires en 2019

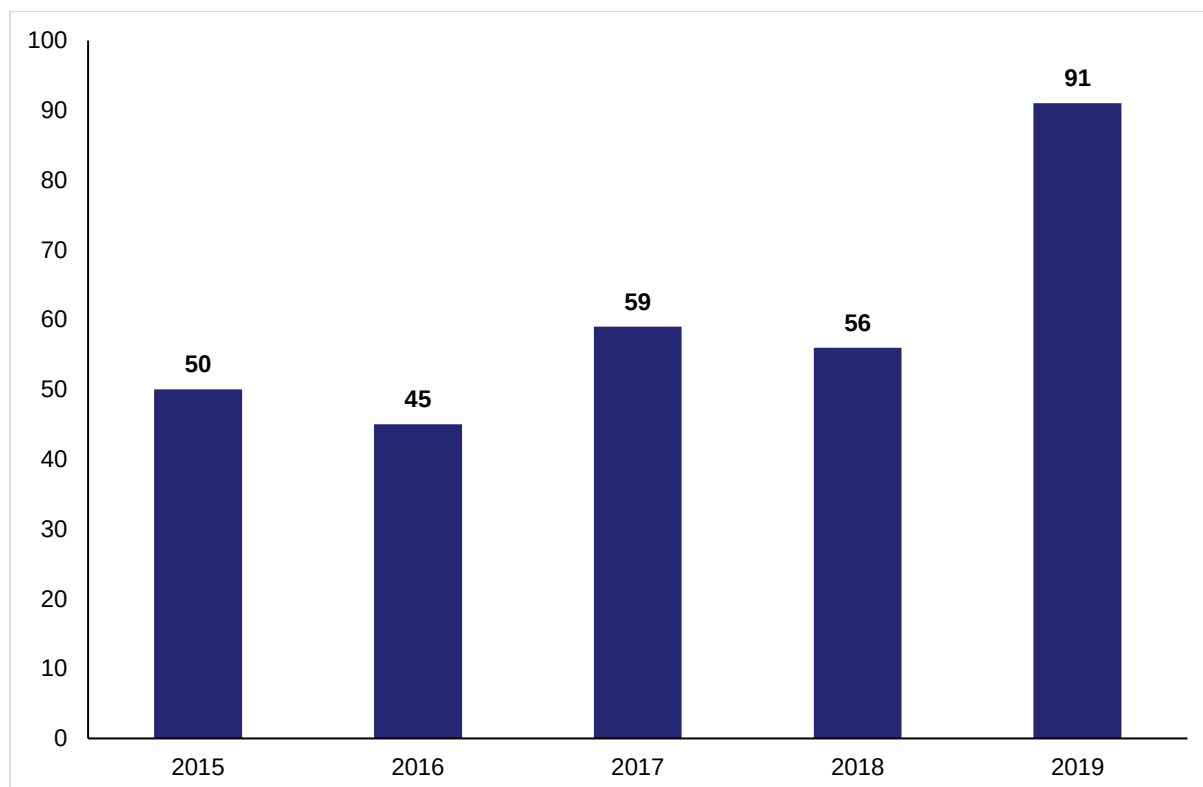


Hémopéritoines

Les hémopéritoines post-ponction ovariennes représentent tous les ans une part importante des déclarations d'effets indésirables. Ces hémopéritoines représentent 75.8% des affections vasculaires déclarées et 21.9% des effets indésirables déclarés.

Du fait de cette importante représentativité et compte tenu de leur criticité potentielle, ils font actuellement l'objet d'une étude cas / témoin sur plusieurs années et sont tout particulièrement suivis en AMP vigilance.

Figure AMPV8 Evolution des déclarations EI «hémopéritoine » de 2015 à 2019



Depuis 2015, on observe une augmentation croissante du nombre de déclarations d'hémopéritoines avec quasiment une augmentation d'un facteur 2 entre 2015 et 2019. Cette augmentation est probablement en lien avec la mise en place de l'enquête cas-témoins et les différentes communications et sollicitations auprès des centres d'AMP à ce sujet.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s) d'intérêt

Survenue d'un hémopéritoine dans les heures ayant suivi la ponction d'ovocyte chez une patiente prise en charge en AMP pour une 1^{ère} tentative en FIV/ICSI.

La ponction s'est déroulée sans incident mais en fin de matinée la patiente fait un malaise. La prise en charge de l'hémopéritoine est gérée avec du retard car il n'y a pas eu de transmission sur la survenue du malaise au médecin référent. La patiente est prise en charge au bloc en fin de journée avec transfusion de 4 concentrés de globules rouges, 2 concentrés de plaquettes et 4 culots de plasma frais congelés pour une perte sanguine estimée à 1.5 l.

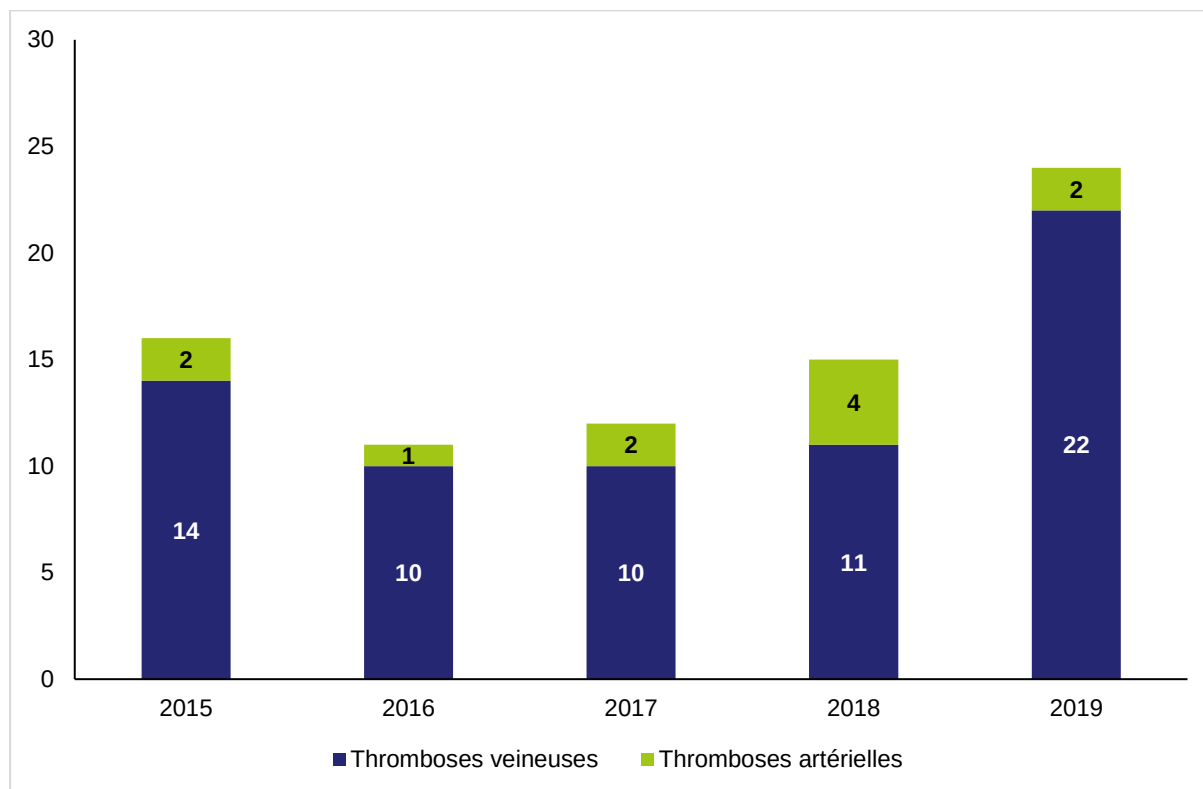
La procédure d'appel du gynécologue responsable de la ponction en cas de complications a été revue. Cet évènement a fait l'objet d'une Revue de Morbi-Mortalité (RMM) avec les gynécologues fivistes, les autres gynécologues, les anesthésistes et les chirurgiens.

Thromboses artérielles et veineuses

L'Agence de la biomédecine, sur la base des accidents thromboemboliques 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 liés aux procédures et liés aux femmes. Il n'existait pas alors de recommandations basées sur de hauts niveaux de preuves mais des accords professionnels. Dans ce contexte, l'Agence de la biomédecine a décidé en septembre 2010 d'élaborer des recommandations selon la méthode du consensus formalisé reconnu par la haute autorité de santé (HAS). L'objectif de ce travail était d'élaborer des recommandations dans le 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. Ces recommandations ont été diffusées en 2013.

En 2019, les accidents thrombo-emboliques représentent 20% des affections vasculaires et 5.8% des effets indésirables déclarés. Parmi ces thromboses, il s'agit majoritairement de thromboses veineuses (22/24) et plus particulièrement d'embolies pulmonaires (7/22). Parmi ces 24 évènements thrombotiques, 3 sont survenus en post transfert d'embryon congelé (TEC) et dans 5 cas ces évènements sont survenus dans le cadre d'une préservation de la fertilité. Pour 3 cas, un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère était associé. Compte tenu de leur gravité potentielle, ces évènements thrombotiques sont tout particulièrement suivis.

Figure AMPV9 Evolution des évènements thrombotiques artériels et veineux de 2015 à 2019



Entre 2015 et 2018, le nombre d'évènements thrombotiques artériels et veineux déclarés est relativement stable et est compris entre 11 et 16 déclarations par année. En 2019, on observe une augmentation de 60 % de ces déclarations par rapport à 2018. De manière générale, on observe surtout des thromboses veineuses (70 à 90%).

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s) d'intérêt

Survenue d'une phlébite surale.

Pour cette patiente suivie en AMP, il est connu un déficit en anti-thrombine III et des antécédents de thrombose profonde. Cet antécédent est pris en compte lors de la tentative qui est encadrée par la prescription d'HBPM à doses préventives ; le déclenchement est effectué par agonistes.

Ensuite, le TEC est programmé sur un cycle spontané avec la prescription de FSH secondairement mais n'a pas lieu car la patiente présente une phlébite surale pendant son traitement et est prise en charge en service vasculaire. A noter qu'elle est toujours sous HBPM au moment de la survenue de la phlébite.

Suite à cet évènement, il est décidé, pour les patientes avec ce type d'antécédents (présence d'une thrombophilie,...), de réaliser les cycles de TEC sans stimulation ni traitement hormonal substitutif afin de ne pas cumuler les risques.

Survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique frontal postérieur droit chez une patiente en cours de traitement pour un TEC.

Il s'agit de la troisième tentative pour ce couple. Constatation d'une faiblesse du membre supérieur gauche avec prise en charge à l'hôpital 2H après les premiers symptômes. La patiente est hospitalisée 6 jours. La tentative de TEC est annulée. Le bilan étiologique initial est négatif et la patiente sort sans séquelles. Dans ses antécédents : naissance vivante en 2017 (TEC) sans complications. La patiente présente un BMI à 25 et un tabagisme ancien (arrêt 6 ans auparavant). Dans ses antécédents on note aussi la découverte a posteriori de l'évènement d'un foramen ovale perméable isolé avec lequel l'équipe cardiologique en charge de la patiente n'établit pas d'imputabilité formelle à la survenue de l'accident vasculaire cérébral.

Parmi les mesures préventives mises en place dans le centre :

- Poursuite des mesures préventives sur les risques liés au tabagisme et notamment test au CO avant prise en charge et accompagnement au sevrage ;
- Surveillance rapprochée des patientes à risque d'AVC avec demande d'un avis spécialisé en neurologie.

Décès d'une patiente de 32 ans à 6 semaines post-ponction.

La patiente est suivie pour endométriose et infertilité. Sa prise en charge est prévue en 3 temps : salpingectomie gauche et évacuation d'endométriomes bilatéraux, vitrification embryonnaire et chirurgie complète de l'endométriose profonde. Lors du déplacement pour la chirurgie de son endométriose, la patiente présente un malaise avec perte brutale de connaissance dans l'avion et est transférée en réanimation à l'atterrissage. Elle décède 2 jours après ; le diagnostic posé est celui d'une embolie pulmonaire massive compliquée d'accidents vasculaires cérébraux multiples.

Au niveau de l'établissement, une RMM a été réalisée et les différents facteurs de risques ont été analysés selon 3 axes :

Facteurs liés au patient:

- Absence de facteurs de risques familiaux ou personnels de thrombose (pas de surpoids, pas d'antécédents personnels, femme jeune) ;
- Déclenchement par hCG ;
- Stimulation ovarienne sans particularité, ponction ovocytaire sous anesthésie générale (Chirurgie Ambulatoire) ;
- Absence de facteurs de risque d'HSO (E2 <3500pg/ml au déclenchement / moins de 20 ovocytes ponctionnés/ pas de transfert embryonnaire (congélation totale) ;
- Pas de signes cliniques d'HSO 2 semaines après la ponction ;
- Reprise des oestro-progestatifs 2 jours après la ponction (Adepal en continu, pris depuis plusieurs mois).

Facteurs liés à l'environnement :

- 1er voyage en avion début mars (environ 2 semaines après la ponction) ;
- 2e voyage en avion fin mars (soit 5 semaines et demi après la ponction d'ovocytes).

Facteurs liés à l'organisation du centre d'AMP :

- Pas d'information personnalisée sur les risques thrombo-emboliques post stimulation ovarienne mais le risque thrombo-embolique est signalé lors de la réunion d'information qui est obligatoire.

Suite à cet évènement, le centre d'AMP a décidé de rajouter un encart dans la plaquette remise aux patientes lors de la réunion d'information (Information de l'augmentation des risques thrombo-emboliques du fait de la stimulation ovarienne et de la ponction ovocytaire).

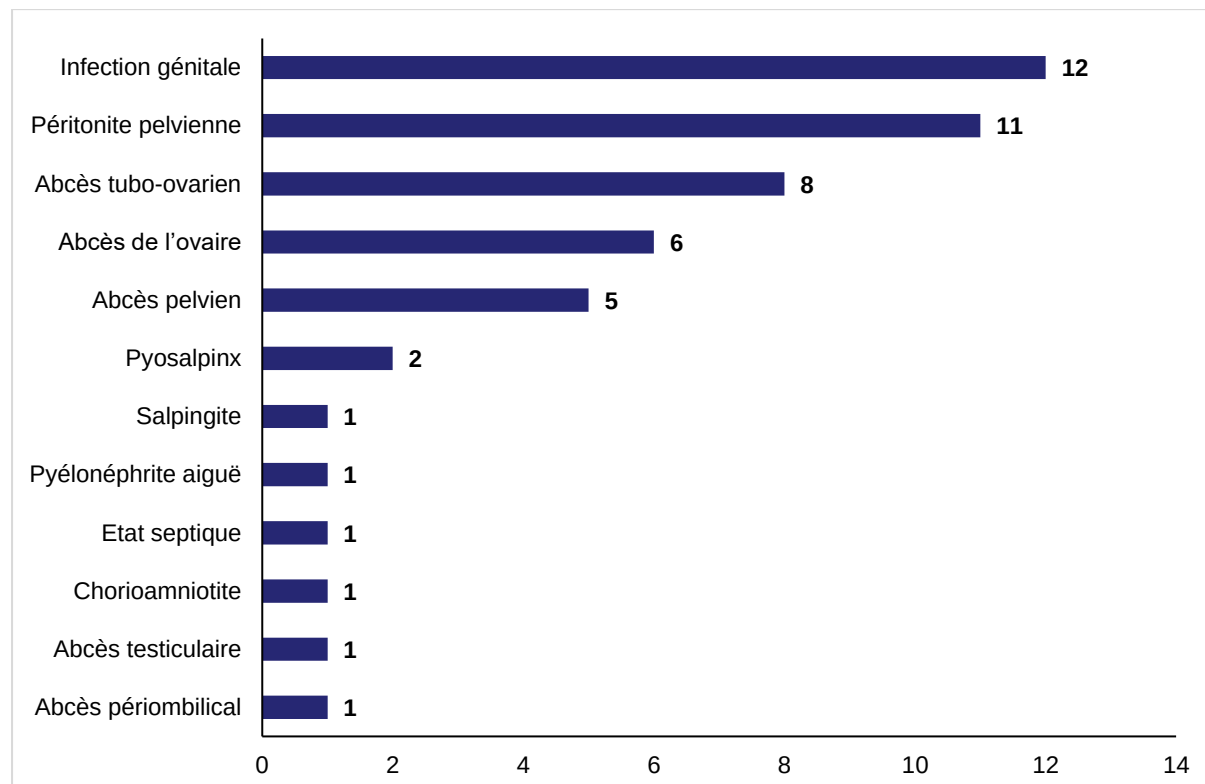
Au niveau de l'Agence de la biomédecine, ce dossier a été présenté aux ateliers de l'Agence de la biomédecine en AMP vigilance aux 25^{èmes} journées de la FFER (Fédération française d'étude de la reproduction).

Suite à la survenue de cet évènement et au nombre constant de ces effets indésirables, un groupe de travail sera organisé pour une mise à jour des recommandations et l'élaboration d'outils pratiques pour les professionnels. Il pourrait aussi être envisagé une surveillance des évènements thromboemboliques via les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI).

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

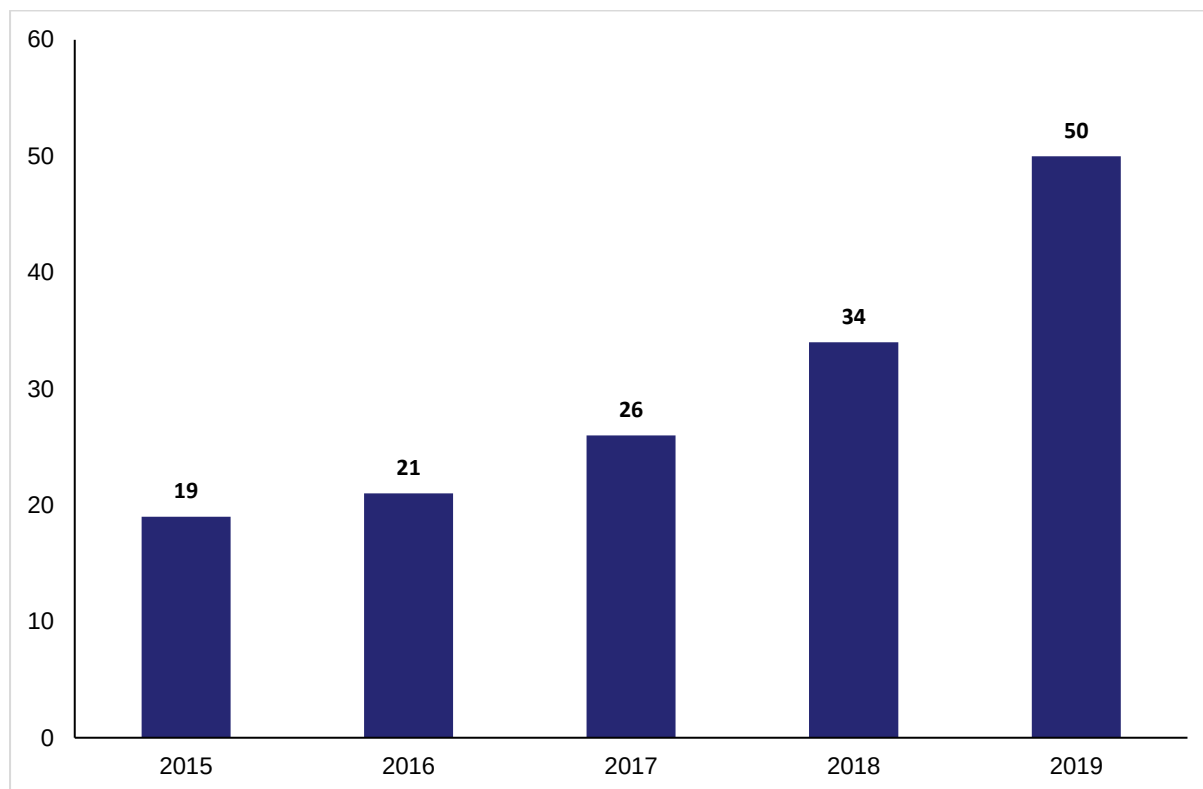
La répartition des effets indésirables relatifs aux infections et infestations en 2019 est représentée ci-dessous.

Figure AMPV10 Répartition des effets indésirables relatifs aux infections et infestations en 2019



En 2019, 11.3% des déclarations d'effets indésirables concernent des complications relatives aux infections et aux infestations (50/441). Ces événements infectieux au décours de ponctions folliculaires concernent principalement des infections liées aux organes de reproduction et presque la moitié sont des abcès (21/50). Parmi ces 50 infections, 5 sont survenues en post-TEC et 6 sont survenues chez des patientes prises en charge en préservation de la fertilité.

Figure AMPV11 Evolution des évènements infectieux de 2015 à 2019



Depuis 2015, on observe une augmentation croissante du nombre d'infections déclarées, ce qui traduit probablement une plus forte adhésion des professionnels au dispositif de vigilance.

Exemple d'une ou plusieurs déclarations d'intérêt

Abcès scrotal post biopsie testiculaire.

Cette biopsie est pratiquée pour une azoospermie, avant orchidectomie. Des facteurs de risque d'infection à la survenue de cet évènement sont retrouvés et notamment :

- L'utilisation de la technique MicroTese (plus grande ouverture, hématome intra testiculaire fréquent) ;
- La présence d'un volume testiculaire important (plus de complications dans les études)
- La prescription en post opératoire d'anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Suite à cet évènement, les modalités de prescription des AINS ont été revues.

Pyosalpinx compliquée d'abcès des 2 fossettes ovariennes.

Le traitement est chirurgical, les abcès sont drainés par coelioscopie et l'antibiothérapie à large spectre est poursuivie. Les résultats du prélèvement vaginal sont négatifs et l'hémoculture est positive à *Fingoldia magna* et *Prevotella timonensis*.

L'équipe d'AMP s'est rapprochée du CLIN et une sensibilisation du personnel présents au bloc lors de la ponction concernant les mesures d'asepsie a été faite.

Pelvipéritonite sur surinfection d'un endométriose le lendemain d'un transfert d'embryon (TEC).

La patiente présente une endométriose profonde sévère multi-opérée. Le traitement est médical, par antibiothérapie et drainage sous contrôle par scanner. Les cultures du liquide de drainage mettent en évidence un *E.coli sauvage*. Quatre jours plus tard, le scanner de contrôle retrouve 4 nouvelles collections qui sont alors drainées par cœlioscopie.

A la lueur de cet évènement, il est décidé de prévoir, avant toute nouvelle tentative d'AMP, un bilan pelvien en amont de la tentative. Une vigilance particulière pour les patientes présentant une endométriose sévère sera apportée avant tout geste d'AMP ainsi que la vérification de la bonne application de la procédure d'antibioprophylaxie déjà mise en place.

IV.2.3.4 Autres effets indésirables

La répartition des effets indésirables relatifs aux autres SOC en 2019 (en dehors des SOC infections et infestations, affections vasculaires et affections des organes de reproduction et du sein) est représentée ci-dessous.

Tableau AMPV4 Répartition des effets indésirables déclarés en 2019

MedDRA_SOC	MedDRA_PT_LL	Nombre de déclaration
Affections congénitales, familiales et génétiques	Atrésie duodénale*	1
	Scaphocéphalie*	1
Affections du système immunitaire	Allergie médicamenteuse	1
	Syndrome d'activation des macrophages	1
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	Grossesse extra-utérine	1
	Grossesse multiple	1
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Ostéite	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Douleur thoracique	1
	Épanchement pleural isolé	1
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Blessure vaginale	1
	Lésion à la vessie	3
	Syndrome post ponction lombaire	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Malaise	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Leucémie aiguë myéloblastique*	1
	Neuroblastome du nouveau-né*	1

* Ces événements concernent des enfants issus d'AMP et sont décrits dans le chapitre IV.2.5.

En 2019, il a été déclaré une grossesse extra utérine et une grossesse multiple, ces chiffres ne correspondent évidemment pas à la réalité de leur survenue en post AMP. Ces événements sont surveillés par d'autres systèmes d'évaluation et le lien direct d'imputabilité à l'acte d'AMP n'est pas toujours évident. Pour cette année cependant, la grossesse multiple qui a été déclarée s'inscrit dans le champ de l'AMP vigilance puisqu'elle survient dans les suites d'un incident (consignes post IA - rapports protégés- non prises en compte par la patiente) et qu'elle est le fait d'une grossesse quadruple ce qui la classe plutôt dans les événements inattendus.

Concernant la grossesse extra utérine elle est associée à un syndrome d'hyperstimulation et a été déclarée à ce titre.

Exemple d'une ou plusieurs déclarations d'intérêt

Diagnostic d'un syndrome d'activation macrophagique.

Les signes cliniques surviennent à J3 de la ponction d'ovocytes (3ème FIV). La patiente est hospitalisée pour douleurs pelviennes, syndrome inflammatoire et cytolysé hépatique. Quelques jours avant le début de la stimulation des éruptions cutanées font évoquer une virose indéterminée. Il a été impossible de savoir si le syndrome d'activation macrophagique était lié à la FIV ou à un virus indéterminé. La patiente a présenté une évolution clinique favorable.

Ostéite à point de départ infectieux suite à une ponction ovocytaire chez une patiente traitée par anti-TNF pour Spondyloarthropathies (SPA).

La patiente a présenté une forte douleur à droite pendant la ponction mais qui diminue rapidement et le retour au domicile est possible dans la même journée. Cette douleur réapparaît un jour après. A l'examen clinique, la patiente présente une hyperthermie et une forte douleur à la palpation de l'épine sciatique droite avec une impotence fonctionnelle totale du membre inférieur droit. La patiente est mise sous antibiotiques et antalgiques et est sortie de l'hôpital au bout de 4 jours.

Syndrome post-ponction lombaire à J1 post-ponction d'une FIV sous rachianesthésie.

La patiente est hospitalisée à J4 post-ponction pendant 24h pour un blood patch. Le transfert d'embryon est annulé. L'évolution clinique de la patiente est rapidement satisfaisante.

IV.2.4 Evénements donneur/donneuse

Parmi les 441 effets indésirables, 7 déclarations concernaient des donneuses d'ovocytes. Aucun effet indésirable n'a été déclaré chez un donneur de sperme en 2019.

Tableau AMPV5 : Effets indésirables donneur et donneuse par SOC et PT/LLT

MedDRA_SOC	MedDRA_PT_LL	Nombre de déclaration
Affections des organes de reproduction et du sein	Syndrome d'hyperstimulation des ovaires	1
Affections vasculaires	Hémopéritoine	3
Infections et infestations	Abcès de l'ovaire	1
	Abcès pelvien	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Malaise	1

Exemple d'une ou plusieurs déclarations d'intérêt

Hémopéritoines.

Parmi ces 3 déclarations, une fait état d'une hospitalisation de 6 jours (chute de l'hémoglobine de 12.6 g/l à 9.5 g/l) et nécessité d'une coelioscopie pour hémostase.

Pour une autre déclaration, il est signalé une hospitalisation de 3 jours pour coelioscopie 6 heures après la ponction.

Abcès ovarien droit à 6 jours post-ponction. La donneuse est hospitalisée pendant 5 jours pour mise sous triple antibiothérapie et coelioscopie pour drainage de l'abcès en présence de la persistance des douleurs. L'échographie de contrôle post opératoire était normale. Il n'est retrouvé aucun facteur de risque particulier chez la donneuse.

Abcès du cul de sac de Douglas post-ponction d'ovocytes.

La donneuse est hospitalisée pendant 7 jours pour antibiothérapie. Dans ses antécédents, on retrouve la notion de chirurgie pour kyste dermoïde en 2018.

Suite à cet évènement, le centre a modifié ses procédures et a mis en place une antibioprophylaxie lors des ponctions ovariennes avec antécédent de kyste dermoïde.

IV.2.5 Evénements enfants issus d'une AMP

Parmi les 441 effets indésirables, 4 déclarations concernaient les enfants issus d'une AMP.

Tableau AMPV6 : Effets indésirables enfants issus d'AMP par SOC et PT/LLT

MedDRA_SOC	MedDRA_PT_LL	Nombre de déclaration
Affections congénitales, familiales et génétiques	Atrésie duodénale	1
	Scaphocéphalie	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Leucémie aiguë myéloblastique	1
	Neuroblastome du nouveau-né	1

Exemple d'une ou plusieurs déclarations d'intérêt

Atrésie duodénale découverte à 24 SA d'une atrésie duodénale chez un enfant issu de FIV intraconjugale. Une césarienne est prévu à 39 SA et le traitement chirurgical de l'enfant est prévu à J5 par anastomose digestive. En post opératoire, l'enfant va bien.

Diagnostic d'un **neuroblastome** chez un enfant d'un mois né après ICSI intraconjugale.

Cette information est donnée par la mère à la gynécologue du centre 1 an après lors d'une consultation avant une nouvelle tentative pour une seconde grossesse.

Le neuroblastome est traité chirurgicalement. Les résultats de l'étude génétique sur la tumeur montrent des gènes MYCN et ALK non amplifiés, les chromosomes 2/7/10/13/17/20 sur-représentés et les chromosomes 3/11/14/21 sous représentés. En post opératoire, l'enfant va bien.

Diagnostic de **leucémie aiguë myéloblastique** 7 mois après la naissance chez un enfant issu de FIV. Une demande de préservation de la fertilité a été envisagée par le service d'onco pédiatrie. L'enfant a eu une allogreffe et se porte bien.

Scaphocéphalie chez un enfant né d'une insémination artificielle avec sperme de donneur (IAD). A l'occasion d'une consultation au CECOS pour demande d'une nouvelle tentative d'IAD pour un 2^{ème} enfant, le couple informe l'équipe que leur premier enfant, né 2 ans auparavant, est porteur d'une scaphocéphalie (sténose temporale). La distribution des paillettes de sperme de ce donneur a été arrêtée depuis la connaissance de cet événement. L'enfant a été opéré en 2017 par méthode endoscopique (remodelage de la voûte crânienne). Les suites opératoires sont simples. Une exploration génétique est effectuée chez l'enfant et la patiente. Dans le dossier donneur il n'était pas mention d'antécédent de ce type. A noter que le donneur est le père d'1 enfant qui va bien, et a permis la naissance de jumeaux (qui vont bien) dans le cadre d'une procédure d'AMP pour un autre couple. Le donneur n'a pas été averti de cet événement car, lors du recueil de son consentement, il n'a pas signé l'accord précisant qu'il souhaitait être informé en cas de problème chez un enfant issu de son don. De plus, après avis spécialisé, il apparaît que cet effet indésirable ne nécessite pas de diagnostic prénatal en cas de nouvelle grossesse.

Dans un second temps, le centre décide de revoir la sensibilisation aux informations post don à transmettre au centre.

De la même manière que pour les grossesses multiples, ces données ne sont pas exhaustives car ces événements sont également surveillés par d'autres systèmes d'évaluation et que le lien direct d'imputabilité à l'acte d'AMP n'est pas toujours évident.

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.

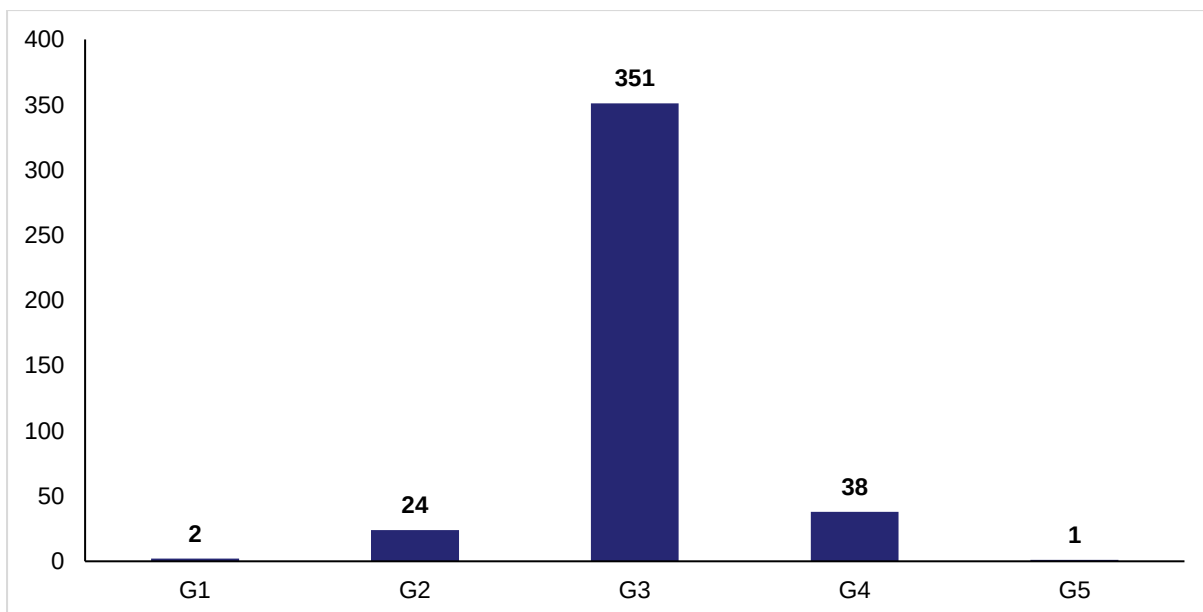
	Classe de gravité	Intitulé de la classe	Nature des conséquences
NON GRAVE	G1	Négligeable	Simple consultation médicale
	G2	Modérée	Manifestations cliniques ou biologiques nécessitant un suivi médical sans hospitalisation
GRAVE	G3	Sévère	Manifestations cliniques ou biologiques entraînant une invalidité 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 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.

L'évolution du nombre de déclarations par niveau de gravité en 2019 est présentée sur la figure ci-dessous.

Figure AMPV12 Nombre de déclarations par niveau de gravité (G1 à G5) en 2019



En 2019, les effets indésirables graves (gravité G3 et au-delà) représentent 93.8% (n= 390) déclarations d'effets indésirables. Cette proportion importante d'effets indésirables graves est directement liée au nombre important d'HSO avec hospitalisation qui sont déclarées et cotées avec une gravité G3.

Le nombre des déclarations d'effets indésirables avec hospitalisation en 2019 est reporté ci-dessous.

Tableau AMPV7 : Nombre d'hospitalisations pour effets indésirables (2019)

Conséquences	N
Hospitalisation sans mise en jeu du pronostic vital	320
Hospitalisation et mise en jeu du pronostic vital	37
Hospitalisation et mise en jeu du pronostic vital non connue	17
Hospitalisation non renseignée	24
Aucune hospitalisation	18
Total (événements chez le patient)	416

On constate que 89.9% des EI déclarés ont entraîné une hospitalisation. Cette information n'a pas été transmise pour 5.8% des déclarations. Parmi les EI ayant nécessité une hospitalisation, environ 9% (37/416) 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 AMPV8 Durée d'hospitalisation (jours) selon le type d'effet indésirable en 2019

PT LLT	N*	Moyenne	Écart-type	Médiane
Abcès de l'ovaire	6	5,0	2,5	5
Abcès pelvien	5	7,8	4,5	7
Abcès tubo-ovarien	6	9,0	5,6	7
Accident vasculaire cérébral ischémique	1	7,0	0	7
Allergie médicamenteuse	1	0	0	0
Blessure vaginale	1	2,0	0	2
Chorioamniotite	1	25,0	0	25
Douleur pelvienne	4	2,5	1,3	2,5
Douleur thoracique	1	2,0	0	2
Embolie pulmonaire	4	4,8	3,1	4
Etat septique	1	3,0	0	3
Grossesse extra-utérine	1	26,0	0	26
Hématome de l'ovaire	4	7,0	6,1	4,5
Hémopéritoine	82	2,7	1,3	3
Infection génitale	10	4,8	2,7	5
Kyste de l'ovaire	1	2,0	0	2
Lésion à la vessie	3	2,0	1,0	2
Ostéite	1	4,0	0	4
Pyosalpinx	1	6,0	0	6
Péritonite pelvienne	8	4,3	1,0	5
Salpingite	1	5,0	0	5
Syndrome d'activation des macrophages	1	0	0	0
Syndrome d'hyperstimulation des ovaires	210	5,6	3,3	5
Syndrome post ponction lombaire	1	1,0	0	1
Thrombose de la veine iliaque	1	6,0	0	6
Thrombose de la veine jugulaire	1	5,0	0	5
Thrombose veineuse profonde de la jambe	1	2,0	0	2
Torsion annexielle	15	2,5	1,7	2
Tumeur ovarienne	1	0	0	0
Total	374	5,9	2,8	4,75

* Nombre d'effets indésirables avec hospitalisation

Le nombre total de jours d'hospitalisation de l'ensemble des EI déclarés représente 1659 jours.

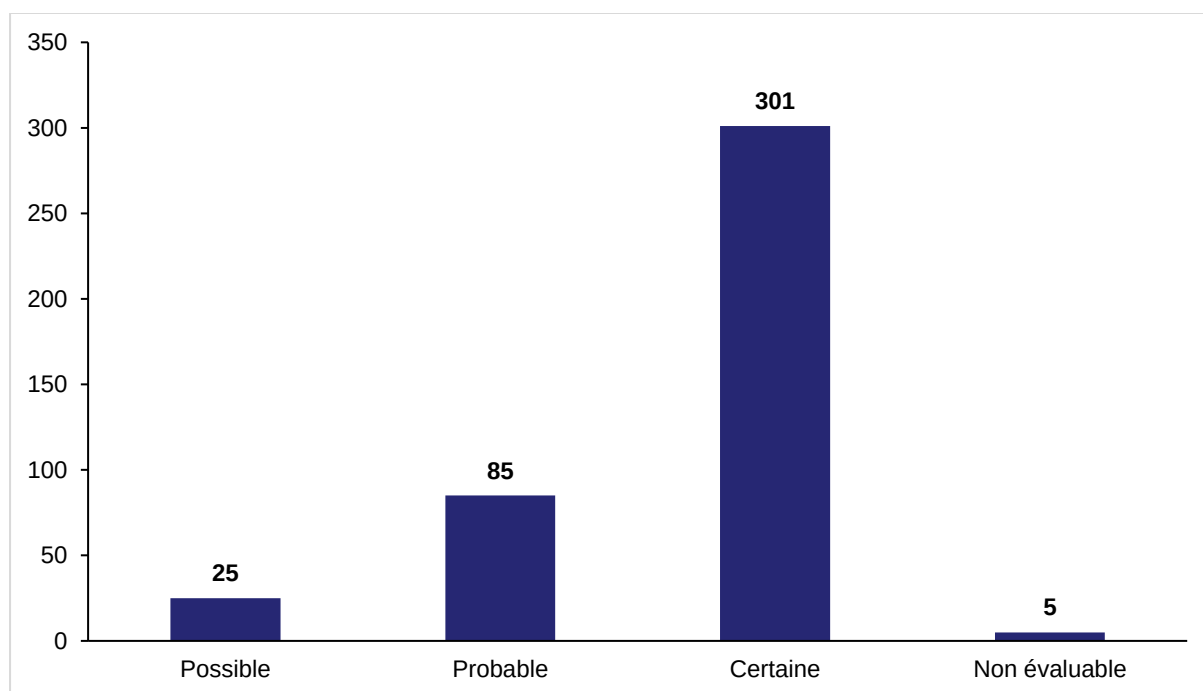
Pour l'ensemble des effets indésirables avec hospitalisation, la durée moyenne du séjour a été d'environ 5,9 jours avec une médiane à 4,7 jours. Des hospitalisations longues sont constatées pour deux événements (chorioamniotite dont l'imputabilité à l'acte d'AMP est peu probable et la grossesse extra-utérine dont l'imputabilité est peu probable aussi) qui ont duré respectivement 25 jours et 26 jours. Les durées moyennes d'hospitalisation les plus longues s'observent en général dans les cas d'accidents thromboemboliques et pour les complications infectieuses (abcès tubo-ovarien, péritonite pelvienne, pyosalpinx..).

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 événements déclarés dans AMP Vigie ou attribue une imputabilité à cet événement si cela n'a pas déjà été fait par le déclarant.

La répartition des effets indésirables en fonction de l'imputabilité est présentée ci-dessous.

Figure AMPV13 : Répartition des effets indésirables selon le niveau d'imputabilité lié aux activités d'AMP en 2019



L'imputabilité des effets indésirables déclarés a été évaluée le plus souvent comme certaine (72%) 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.

IV.2.8 Actions entreprises par les centres

En 2019, les mesures correctives mises en œuvre par les centres suite à un effet indésirable et renseignées dans les déclarations sont présentées ci-dessous.

Tableaux AMPV9 Mesures correctives entreprises par le centre concernant les effets indésirables en 2019

Indicateurs	N
Mesures concernant le(s) patient(s) / couple(s)	135
Mesures concernant l'équipement - le matériel	9
Mesures concernant le système d'information	9
Mesures concernant les locaux	1
Mesures concernant le personnel	29
Mesures organisationnelles concernant le processus d'AMP	28
Autre(s)	27
Total	238
Nombre de centres	62
Nombre de déclarations	184

Des mesures correctives ont été mises en place par 62 centres d'AMP sur les 84 centres ayant déclaré un effet indésirable, ce qui représente 44% (184/416) des centres. Il s'agissait, dans 73% 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. Dans 16% des déclarations, les centres ont mis en place des mesures concernant le personnel et dans 15% 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 2019, 12.3% des déclarations d'effets indésirables (51/416), ont fait l'objet d'un signalement à une autre vigilance, majoritairement à la pharmacovigilance. Il s'agit surtout de déclarations concernant les SHO (36/43). Il est possible que ce double circuit reste contraignant pour le déclarant et soit un frein à la double déclaration.

Tableau AMPV10 Transmission d'une déclaration d'effet indésirable à une autre vigilance sanitaire en 2019

Indicateurs	N
Pharmacovigilance	43
Matéiovigilance	2
Autres	7
Total	52
Nombre de centres	10
Nombre de déclarations	51

IV.3 Incidents

IV.3.1 Chiffres clés

Parmi les 540 déclarations d'évènements indésirables, l'Agence a reçu 127 déclarations d'incidents, cela représente 23.5% de l'ensemble des déclarations. Les années précédentes, les incidents représentaient également 20 à 25% des déclarations.

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

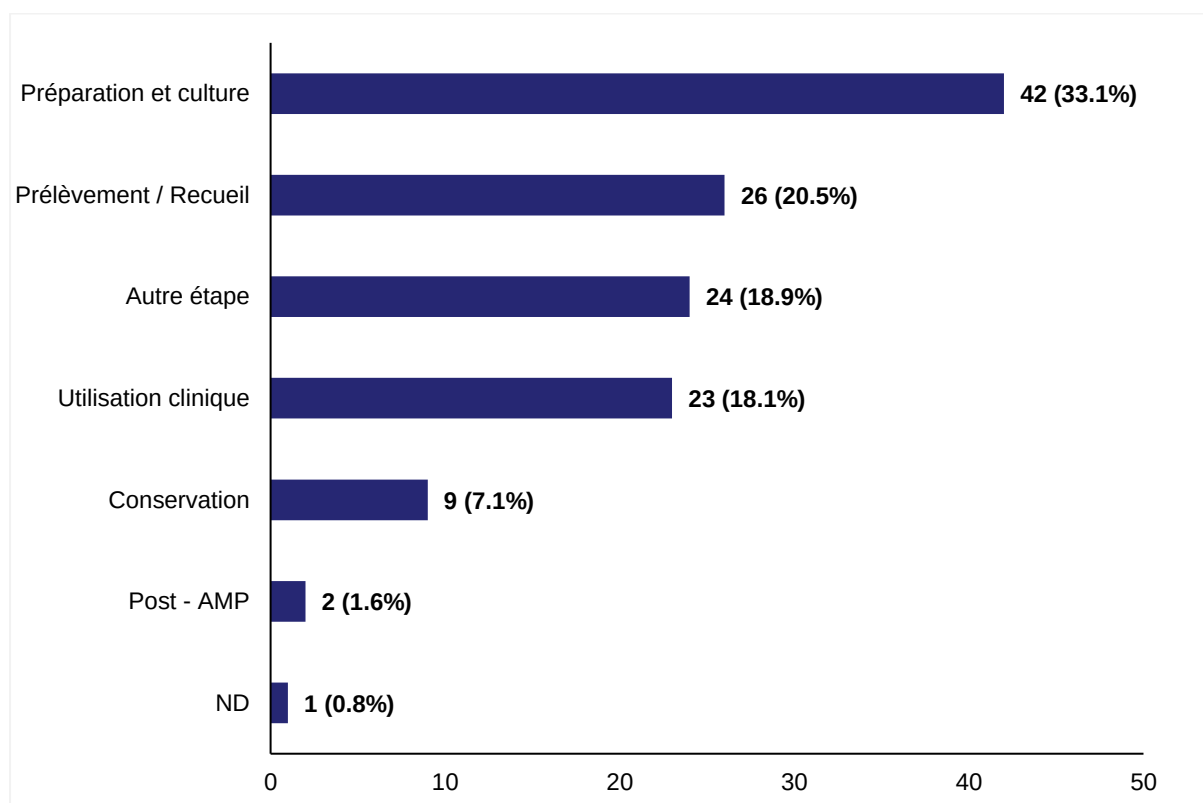
En 2017, un nouveau thesaurus a été élaboré en se basant sur les étapes de survenue de l'incident (cf. Annexe III). L'objectif de cette classification est de permettre d'identifier l'étape la plus en amont dans le processus ayant fait l'objet d'une défaillance et de cibler le plus précisément possible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

Figure AMPV14 Répartition des incidents par étape de survenue (2019)



N.D : Non disponible

L'analyse par étape montre que les 3 processus qui apparaissent comme les plus à risques d'incidents sont la préparation et la culture des gamètes/embryons (33% des incidents), le recueil ou le prélèvement des gamètes (20% des incidents) et l'utilisation clinique (18%).

En 2019, les incidents survenant lors de la préparation et de la culture représentent une part moins importante des déclarations d'incidents qu'en 2018 (53% en 2018 vs 33% en 2019) et l'étape de l'utilisation clinique une part plus importante (9% en 2018 vs 23% en 2019). Concernant l'étape de la conservation, on observe une baisse du nombre de déclarations qui ne représente en 2019 que 9% des incidents (versus 13% en 2018).

Cette répartition montre également un nombre important de déclarations classées dans l'étape « Autre » et qui concerne la problématique du matériel Thermofisher® (cf. IV.3.5). Les données non disponibles correspondent aux parties B des déclarations qui n'ont pas été transmises par les CLA et pour lesquelles l'étape de survenue n'a pas pu être renseignée.

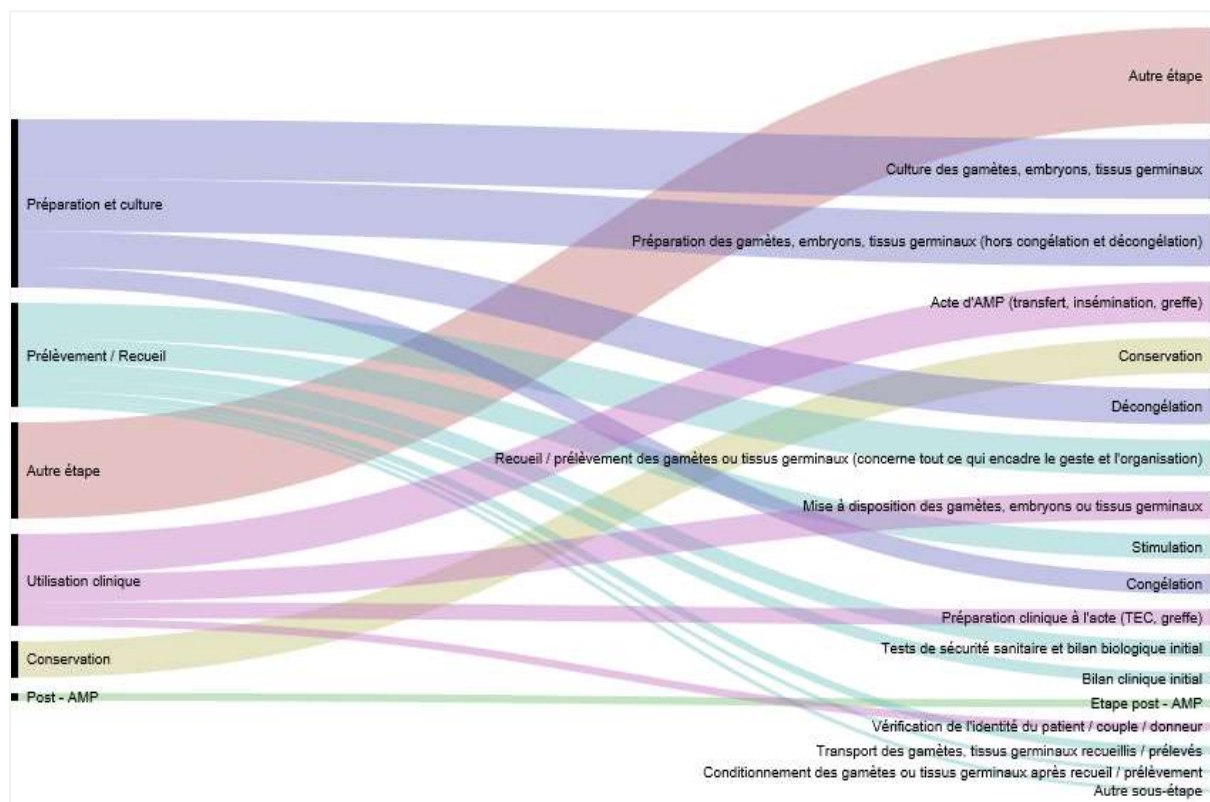
Une analyse plus détaillée de ces incidents est présentée dans le chapitre suivant.

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 AMPV15 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 AMPV15 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 culture des gamètes, embryons, tissus germinaux
- La préparation des gamètes, embryons, tissus germinaux
- L'acte d'AMP (transfert, insémination, greffe)

En comparaison, en 2018, les incidents qui ont été déclarés concernaient principalement la congélation, la culture et la conservation.

IV.3.4 Répartition des incidents par cause

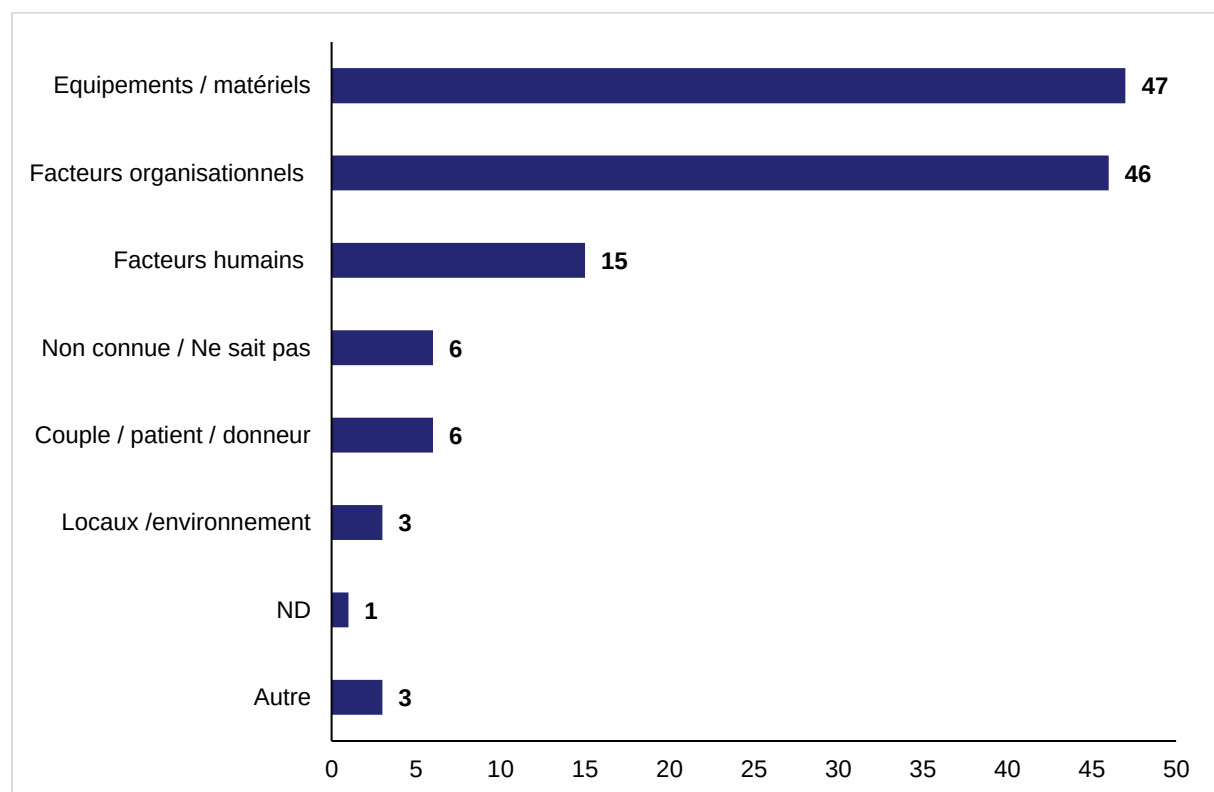
Un thesaurus des causes a été mis en place en 2017. Nous avons identifié 6 causes possibles à l'origine des incidents, celles :

- Liées aux facteurs humains ;
- Liées aux facteurs organisationnels ;
- 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 2019 selon la cause principale de survenue est représentée ci-dessous.

Figure AMPV16 Répartition des incidents selon la cause principale de survenue (2019)



N.D : Non disponible

On constate que ces incidents sont principalement reliés à des incidents relatifs à l'équipement / matériel (37%), à un facteur organisationnel (36%) ou humain (maladresse, difficulté ou erreur liée à la gestuelle technique) (12%).

IV.3.5 Les incidents par thématiques

Un thesaurus des thématiques a été mis en place en 2019. Il a été identifié 20 thématiques qui regroupent les incidents d'AMP vigilance. La répartition des incidents déclarés en 2019 selon la thématique est représentée ci-dessous.

Tableau AMPV11 Répartition des incidents déclarés en 2019 selon la thématique

Thématique	Nombre de déclarations
Non respect des consignes de prescription	14
Contamination(s) des cultures	11
Incidents de manipulation hors chutes	11
Incidents liés à l'utilisation de matériel défectueux (hors incubateurs et cuves)	10
Anomalie(s) lors du process d'identification	9
Erreur(s) dans le traitement hormonal - prescription/ administration/prise	6
Chute(s) matériel	5
Non disponibilité des tests de sécurité sanitaire	5
Anomalie(s) lors du stockage des paillettes	4
Défaut(s) organisationnel(s) de l'acte d'AMP	4
Incident(s) relatif(s) aux cuves	4
Incident(s) relatif(s) aux incubateurs	3
Perturbation(s) environnementale(s)	3
Résultat(s) de dosages hormonaux erronés	3
ND	2
Anomalie(s) de gestion du planning de décongélation	2
Utilisation inappropriée d'un produit	1
Autre	30
Total	127

En 2019, les 3 types d'incidents les plus fréquents sont :

- Le non-respect des consignes de prescription (11% des incidents)
- Les contaminations des cultures (9% des incidents)
- Les incidents de manipulation (hors chutes) (9% des incidents)

Pour chacune de ces thématiques, des exemples de déclarations d'intérêt sont présentées ci-dessous.

a.Non-respect des consignes de prescription (n=14)

En 2019, les incidents déclarés qui ont été reportés dans cette thématique ont été le fait d'erreur de : choix de technique entre FIV et ICSI, choix de l'embryon à congeler ou à transférer, date de décongélation des embryons.

Erreur de technique d'AMP (FIV réalisée au lieu d'une ICSI).

Ce changement de technique a entraîné des conséquences en terme de fécondation à J1 : un taux de fécondation faible et un blocage dans le développement embryonnaire. Sur la feuille de stimulation (papier) l'indication reportée est bonne (ICSI), mais dans le logiciel d'AMP, c'est l'indication de FIV qui est saisie : l'erreur est survenue lors de la création de la fiche de stimulation.

Suite à cet évènement, il y a eu une resensibilisation du personnel concernant la vérification de la technique lors de la création de la fiche de stimulation et l'ajout d'un contrôle de la saisie tracé la veille lors de la préparation de l'agenda des TEC.

Décongélation par erreur d'un embryon en vue d'un transfert.

Les patientes sont toujours appelées pour contrôle le jour du transfert. Lors de l'appel d'une patiente, celle-ci informe le centre que son transfert a déjà été annulé par son gynécologue. Après vérification, il s'avère que la déprogrammation était bien notée dans le logiciel d'AMP mais la validation du dossier par le biologiste était déjà effectuée. Or, dans la procédure habituelle, après la validation biologique, les dossiers ne sont revus que si information orale des gynécologues d'une modification. Donc au laboratoire, personne n'est au courant du changement de programme. L'embryon qui avait été décongelé en prévision du transfert a donc été recongelé et le couple a été vu en consultation par le gynécologue et le biologiste.

La procédure relative à la planification des transferts d'embryons congelés a été modifiée avec :

- Ajout de l'appel systématique de toutes les patientes prévues en TEC au plus tard 48h avant le transfert ;
- En cas d'annulation ou report du transfert : la modification de programme doit être notée dans l'agenda TEC et dans le logiciel d'AMP, et en plus, une information orale doit être faite impérativement au laboratoire ;
- Avant décongélation, la technicienne doit vérifier que le TEC est bien maintenu.

Oubli de 2 embryons dans un incubateur de pailasse.

Après congélation de 6 blastocystes à J5 pour un couple, la boîte contenant encore 2 embryons à observer le lendemain (en raison de blastocystes atypiques), est laissée dans l'incubateur de pailasse au lieu d'être replacée dans l'incubateur de culture et l'arrivée de gaz est coupée. Le lendemain, l'incubateur est ouvert pour y placer une boîte de milieu de culture et la boîte contenant les 2 embryons du couple est jetée sans contrôle de son contenu.

Dans les suites de cet événement, une sensibilisation du personnel aux procédures de contrôle est faite à nouveau. La check-list de fermeture du laboratoire est modifiée pour y intégrer la vérification du contenu des 2 incubateurs de pailasse du laboratoire avant fermeture de l'arrivée de gaz à la fin du processus.

b. Contamination(s) des cultures (n=11)

L'origine infectieuse de ces contaminations est répartie de la manière suivante :

- 2 cas d'origine spermatique, pour lesquels les agents infectieux identifiés sont *E.Coli*, *S.mitis* ;
- 3 cas d'origine manuportée, pour lesquels les agents infectieux identifiés sont : *Candida parapsilosis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis* ;
- 2 cas d'origine environnementale, pour lesquels les agents infectieux identifiés sont : *Aspergillus*, filaments mycéliens non déterminés ;
- 3 cas d'origine et de germes inconnus.

Pour une déclaration, il s'est avéré qu'il s'agissait non pas d'une contamination bactérienne ou fongique mais de petites structures mobiles (mouvements browniens de particules).

Constation au microscope de la présence de germes dans le milieu de culture embryonnaire à J3.

Après rinçage et mise en culture prolongée jusqu'à J5, la contamination persiste. Le transfert n'est pas réalisé et l'embryon n'est pas congelé. Les résultats des milieux de culture prélevés à J3 et J5 sont revenus positifs à *Staphylocoque epidermidis* résistant à la gentamycine (antibiotique présent dans le milieu). L'ECBU et le prélèvement vaginal de la patiente sont revenus stériles. La contamination du milieu est probablement manu portée suite à un défaut d'asepsie lors de la préparation des aliquots du milieu de culture.

Les règles d'asepsie ont été rappelées et les procédures d'aliquotage et de supplémentation en HSA des milieux de culture ont été révisées afin de permettre de réduire le nombre de manipulations (aliquoter l'HSA dans un premier temps, puis utiliser des milieux de culture embryonnaire déjà supplémentés en HSA dans un deuxième temps).

Contamination à agents fongiques des milieux de culture.

Suite à la constatation d'images troubles dans les milieux de culture embryonnaire, il est mis en évidence la présence de germes accolés aux embryons préparés sur deux jours consécutifs dans un centre d'AMP. Les boîtes de cultures concernées ont été rincées et les milieux de culture changés. Les analyses révèlent une contamination à *Candida parapsilosis*.

Plusieurs hypothèses ont été évoquées pour expliquer l'origine de la contamination : utilisation de nouveaux matériels, contamination du lot de milieu de culture à la source (chez le fabricant), contamination environnementale au sein du laboratoire (surface, qualité de l'air). Les résultats d'investigations ont pu éliminer ces différentes hypothèses et une contamination des milieux de culture post aliquotage par l'opérateur semble être l'hypothèse la plus pertinente.

Une évaluation de l'impact de cette contamination par tentative, pour les différents couples dont l'embryon a été transféré, a été réalisée au sein de l'équipe. Des actions adéquates ont été proposées et mises en place pour chaque tentative (lavage itératifs, changements de milieu de culture ou de boîte de culture, suivi rapproché des grossesses si transfert d'embryon). Le centre a mis en place les actions suivantes :

- Arrêt des transferts frais, avec une congélation des embryons en attente des résultats des analyses microbiologiques complémentaires ;
- Information de la cellule qualité, du service d'hygiène et de la direction du centre ;
- Réalisation d'une campagne de bio nettoyage et d'aérobio-décontamination du centre par le laboratoire d'hygiène ;
- Information du Pôle Sécurité-Qualité de l'Agence de la biomédecine (via la déclaration d'AMP vigilance) et de l'ARS ;
- Demande d'avis à l'infectiologue de l'établissement : les risques infectieux et fongiques semblent minimes pour les patientes ayant bénéficié d'un transfert embryonnaire ;
- Convocation de toutes les patientes impactées par l'incident pour les informer des risques éventuels. Il s'agissait de la première tentative pour tous les couples ;
- Prescription d'un prélèvement vaginal. Certains des résultats sont revenus positifs mais pour des germes différents (*Ureaplasma urealytica*, *Candida albicans*, ...). Aucun n'a révélé une infection à *Candida parapsilosis* ;
- Prescription d'un traitement antifongique aux patientes pour lesquelles le transfert a eu lieu.

Une réunion d'équipe a été organisée, elle a permis :

- La relecture des règles de bonnes pratiques,
- La révision des procédures d'hygiène,
- Une formation par l'hygiéniste de l'hôpital sur les différents types de transmission possibles.

A distance, un CREX a été programmé qui a validé la mise en place d'axes d'amélioration et de mesures correctives.

Contamination des cultures embryonnaires par des filaments mycéliens.

Cet évènement a concerné 7 couples pour lesquels les embryons ont présenté des anomalies de développement (lyse, arrêt de développement, mauvaise qualité). Les résultats des gouttes de milieu J2 envoyées en mycologie sont revenus stériles.

Le service d'hygiène de l'hôpital a fait, à plusieurs reprises, des prélèvements de l'air et des surfaces et ils ont identifié les bouchons des étuves qui permettent le passage des câbles de sondes CO2 et des sondes de température comme étant la source de la contamination.

Suite à cet évènement, le centre a mis en place les mesures correctives suivantes :

- Modification des procédures de nettoyage (augmentation de leur fréquence dans certaines zones)
- Changement du produit de décontamination de surface
- Demande de mise en place de SAS entre la pièce de culture et les salles de transfert
- Mise au point sur les mesures d'hygiène personnelle et sur la décontamination du laboratoire

Certaines de ces déclarations ont été présentées en COVI et le groupe a approuvé la décision d'élaborer des fiches pratiques de conduites à tenir à partir des retours d'expériences issus des déclarations de contaminations à levures ou à bactéries des milieux de culture.

c. Incidents de manipulation hors chutes (n=11)

En 2019, les incidents déclarés qui ont été reportés dans cette thématique ont été le fait de : la constatation d'une mauvaise fixation du capillaire sur le stripper, d'une anomalie d'ouverture de la paillette lors de la décongélation en désadaptant le jonc de la paillette, d'une perte d'un ovocyte lors de la décoronisation, d'un blastocyste vitrifié non retrouvé au moment du réchauffement de la paillette, d'un embryon non retrouvé suite à un transfert difficile, d'un niveau d'huile insuffisant dans les boîtes de culture dans l'embryoscope.

Embryon non retrouvé lors de la vitrification d'un blastocyste après pipetage.

Il s'agit très probablement d'un dysfonctionnement du stripper car il s'avère que plusieurs techniciennes ont eu des expériences similaires avec cette même référence de strippers. La société qui les commercialise suggère de commander des têtes et joints de strippers pour faciliter la manipulation.

Il est finalement décidé de procéder au changement de ces joints tous les 2 ans (maintenance préventive) et une alerte dans le logiciel est créé pour ce fait.

Perte de l'embryon lors de la vidange du cathéter suite à un transfert difficile.

Le clinicien rencontre des difficultés au passage du cathéter de transfert. Ce dernier est donc renvoyé au laboratoire afin de remettre l'embryon dans un incubateur le temps de mettre en place un guide pour faciliter le transfert. Lors de la vidange du cathéter dans le puit de culture, l'embryon est recherché minutieusement mais n'est pas retrouvé. Il est finalement estimé que la goutte de milieu contenant l'embryon n'était plus dans le cathéter au moment de la vidange. Un autre embryon de bonne qualité a été transféré à l'aide d'un guide sans difficulté. L'hypothèse la plus probable est que l'embryon ait été déposé (aspiration ? capillarité ?) au niveau du col de la patiente. Aucune erreur dans le geste clinique ni dans le geste technique au laboratoire n'a été constatée. Il a été rappelé que dans le cas où le cathéter est rendu au laboratoire alors que le transfert de l'embryon n'a pu avoir lieu, les techniciens et les biologistes doivent d'emblée faire un contrôle visuel pour s'assurer que la goutte contenant l'embryon est bien visible à l'extrémité du cathéter.

d. Incidents liés à l'utilisation de matériel défectueux (n=10)

En 2019, les incidents déclarés qui ont été reportés dans cette thématique ont été le fait : de la constatation d'un défaut de soudure d'une paillette, d'une rupture de la gaine plastique entourant le guide métallique du cathéter, d'un lot de pipette de contention défectueux, d'un dysfonctionnement de la pompe au cours de la ponction folliculaire, d'un blocage d'un cathéter (problème d'adhésion des 2 plastiques du cathéter).

3 déclarations ont concerné la découverte d'un lot défectueux de seringues de transfert.

Les anomalies sont découvertes lors du transfert, devant la survenue de difficultés ou de gêne à l'utilisation du piston, de la présence d'un ressaut anormal ou d'une accélération de la poussée en fin de manipulation pour déposer l'embryon. Dans certains cas, les embryons n'ont pas été retrouvés à la suite de ces manipulations.

Le fabricant a été informé. Il explique qu'une stérilisation à température trop importante aurait endommagé la fluidité des seringues et pourrait être la cause de ces anomalies.

Cette problématique est abordée par l'ANSM lors d'une réunion de sécurité sanitaire. L'ANSM rappelle alors que ce type de seringue est utilisé depuis plusieurs années pour les transferts embryonnaires et l'insémination artificielle lors des FIV.

60 centres d'AMP (sur la centaine de centres) sont concernés par l'utilisation de ces seringues. 8 centres (qui ont une activité importante en AMP) ont fait des réclamations auprès du fabricant ou des déclarations de vigilance. Le taux d'incidence ne peut pas être évalué car le nombre de seringues concernées n'est pas connu. Il n'y a pas de cas rapportés à l'étranger. Nous n'avons pas les conclusions définitives de cette enquête.

Cassure de la sangle de la valise de transport.

Cette cassure entraîne la chute du bloc chauffant en aluminium et la perte d'un tube de liquide folliculaire. Les pièces en plastique de la sangle ne sont pas adaptées pour supporter le poids de la valise de transport avec le bloc d'aluminium. La sangle est réparée mais un deuxième incident du même type survient.

Le fabricant a fourni de nouvelles sangles avec des pièces métalliques.

e. Anomalie(s) lors du process d'identification (n=9)

En 2019, les incidents déclarés qui ont été reportés dans cette thématique ont été le fait : d'erreurs d'étiquetage des tubes de liquides folliculaires (3 déclarations), d'utilisation du sperme du mauvais conjoint au moment de l'insémination et au moment de la micro-injection (3 déclarations), d'une d'identification sur Doctolib pour un TEC ayant nécessité une revitrification d'un embryon et une erreur dans l'embryon à décongeler pour TEC.

Dans un cas, un transfert a été réalisé suite à une imitation de la signature du conjoint sur le consentement pour la décongélation, la patiente est en fait séparée de son mari. Il n'y a pas eu de grossesse.

En 2019, 2 erreurs d'attribution avérées ont été déclarées.

Erreur d'attribution de sperme chez une patiente prise en charge pour une 3^{ème} tentative d'insémination intra-utérine.

La patiente est reçue non accompagnée, le contrôle d'identité est fait sur demandes des papiers d'identité de la patiente et de son conjoint et par la déclinaison de leur identité par la patiente.

Ensuite, l'échantillon n'est pas contrôlé, ni au laboratoire ni lors de sa passation au gynécologue avant l'insémination.

L'erreur est constatée au laboratoire lors de la prise en charge du couple suivant. La patiente est contactée, la situation lui est expliquée et il lui est prescrit un traitement médicamenteux contraceptif d'urgence ; il n'y a pas eu de début de grossesse.

L'analyse de cet événement a mis en évidence plusieurs causes à l'origine de cette erreur (modification de l'horaire initial prévu, remise de l'échantillon par une technicienne récemment arrivée dans l'équipe...).

Une mise à jour des procédures de prise en charge de l'insémination a été effectuée en prenant tout particulièrement en compte la notion de double vérification aux étapes clés.

Préparation pour insémination intra-utérine effectuée avec un capacitat d'un autre couple.

L'erreur est constatée alors que le cathéter est en cours d'introduction et la procédure arrêtée en urgence.

L'enquête met en évidence plusieurs problématiques : la personne en charge du transfert est nouvellement arrivée et n'a pas assimilé les bonnes pratiques ; malgré la constatation d'une discordance lors du contrôle d'identité, elle trouve une explication « plausible » (capacitat d'un donneur) et continue la prise en charge. L'interruption du process est le fait de l'intervention d'une tierce personne qui constate l'erreur.

Des mesures correctives ont été mises en place :

- Révision de la procédure d'habilitation des personnes nouvellement arrivées ;
- Mise à jour des procédures de prise en charge de l'IUI prenant tout particulièrement en compte la notion de double vérification aux étapes clés.

Erreur d'attribution lors d'un transfert d'embryon congelé avec l'embryon d'un autre couple.

L'investigation a montré une succession d'incidents à différentes étapes du process :

1/ Au moment de la préparation du dossier la veille de la décongélation : la feuille de paillasse porte la bonne identité (enregistrement du dossier correct au niveau du secrétariat) mais lors de la recherche de l'embryon sur le logiciel d'AMP, « appel » du mauvais dossier avec saisie sur la feuille de paillasse de la mauvaise date de congélation.

2/ Au moment de la décongélation : la recherche dans le registre se fait avec la mauvaise date de congélation. Sur le registre, la paillette correspondante a le même nom que la patiente avec un prénom identique mais il n'y a pas de date de naissance reportée. L'identité du conjoint est différente mais n'est pas vérifiée. Un double contrôle est effectué mais cette discordance n'est pas relevée.

3/ Au moment de la consultation avant transfert avec le biologiste et le clinicien : il est effectué une vérification des pièces d'identité qui correspondent bien à la feuille de paillasse.

La discordance est finalement constatée lors de la saisie du compte-rendu sur le logiciel d'AMP. Un traitement médicamenteux contraceptif d'urgence a été prescrit ; il n'y a pas eu de début de grossesse. Une prise en charge psychologique est proposée à la patiente. A noter que l'embryon décongelé faisait partie des embryons destinés à la destruction.

La procédure d'identito-vigilance a été revue avec la mise en place d'un système automatisé (ex : prévoir sur le registre papier l'ajout des dates de naissance des membres du couple), étiquetage complet des paillettes selon les règles de bonnes pratiques, sensibilisation du personnel sur la nécessité d'effectuer la recherche des dossiers informatiques par date de naissance, réflexion sur la mise en place d'une alerte en cas d'homonymie identifiée dans le fichier.

Pour rappel, en 2018, l'Agence avait reçu plus de déclarations d'identitovigilance soient 14 déclarations.

Les problématiques d'identitovigilance sont régulièrement signalées et une attention particulière doit être portée à l'identification des étapes à risques et à l'élaboration des procédures s'y rapportant, en s'aidant, par exemple, des points de danger relevés lors de l'élaboration de la cartographie des risques.

En 2019, la fiche RETEX sur les erreurs d'identification est en cours de révision pour s'adapter aux problématiques soulevées par les déclarations de ces dernières années (Cf. chapitre V.6.2).

f.Erreur(s) dans le traitement hormonal - prescription/administration/prise (n=6)

En 2019, les incidents déclarés qui ont été reportés dans cette thématique ont été le fait : de la constatation de l'absence ou d'une quantité insuffisante du traitement à injecter, de l'absence de mélange poudre-solvant, d'une discordance de doses entre les différents dossiers (logiciel d'AMP et fiche de stimulation papier,...).

Erreur de transmission du mode de déclenchement de l'ovulation initialement prévu.

La patiente a présenté un syndrome d'hyperstimulation ovarienne le jour de la ponction. Dans le cadre d'une réponse forte à la stimulation chez une patiente avec ovaires polykystiques, il est décidé de déclencher l'ovulation par agoniste comme mesure préventive, mais cette décision n'est pas indiquée sur la feuille de stimulation (erreur de sélection entre hCG et agoniste sur la feuille de stimulation du logiciel d'AMP). Le transfert est différé. A la sortie d'hospitalisation, l'état clinique hémodynamique et vasculaire de la patiente est bon.

Le centre a fait un rappel des mesures de prévention de l'HSO liées à la circulation de l'information dans l'équipe et à l'importance de la transmission des informations à la patiente. A noter qu'il s'agit ici d'un incident et effet liés, l'erreur du traitement a entraîné la survenue d'un SHO.

g.Chute(s) de matériel (n=5)

En 2019, les incidents déclarés qui ont été reportés dans cette thématique ont été le fait : d'une perte de liquide folliculaire par chute d'un tube lors de la ponction ovocytaire, d'une chute du cathéter avec perte de l'embryon au moment du transfert, d'un renversement du porte tube chauffant contenant un tube de recueil folliculaire, d'un renversement de la boîte de fécondation.

Chute de plusieurs canisters au fond d'une cuve contenant des embryons à risque viral (EARV).

Cet incident a été constaté au moment de récupérer une paillette d'embryon dans cette même cuve. Les paillettes de ces canisters se trouvaient probablement au fond de la cuve.

Les autres canisters de la cuve EARV ont immédiatement été déplacés dans une cuve de secours. La cuve EARV concernée par cet incident est vidée et toutes les paillettes retrouvées sont à nouveau classées et rangées. Une vérification de la cartographie des cuves et des registres est effectuée à l'occasion de ce rangement.

Cet incident n'a finalement concerné que 2 couples :

- Couple n°1 (2 enfants issus d'un acte d'AMP en 2011 et 2016) : perte de 2 paillettes contenant chacune un embryon issu d'une FIV réalisée en 2005. Il leur reste deux autres embryons congelés issus de la même tentative. Ce couple a été informé par courrier et il leur est demandé si la conservation doit être poursuivie.
- Couple n°2 (femme ayant 43 ans et demi) : perte de 2 paillettes contenant chacune un embryon issu d'une FIV réalisée en 2011. Ces embryons étaient destinés à la destruction suite à l'absence de réponse après plusieurs relances concernant leur devenir. Ce couple a été informé par courrier et interrogé une nouvelle fois sur la poursuite ou non de la conservation.

h.Non disponibilité des tests de sécurité sanitaire (n=5)

En 2019, les incidents déclarés qui ont été reportés dans cette thématique ont été le fait d'un retard de transmission des résultats des sérologies réalisées pour le dépistage du virus de l'hépatite B (VHB).

Découverte d'une hépatite B active pour un patient pris en charge en AMP dans un centre où ont été transférés ses paillettes conservées en CECOS.

Cette découverte entraîne l'annulation de l'AMP. En effet, le centre n'est pas un centre « à risque viral ».

L'historique du patient est repris :

En 2006, le patient présente une hépatite B active connue et la préservation est faite en toute connaissance. Quelques années plus tard, une nouvelle sérologie est pratiquée, les résultats montrent un profil sérologique d'hépatite B guérie et sont saisis dans le dossier du CECOS ; ce faisant ils « écrasent » les résultats précédents.

Lors du transfert de dossier du CECOS vers le centre d'AMP, ce sont les seuls résultats à apparaître.

Dans un second temps, les anciens résultats sont retrouvés et le CECOS est alerté.

Suite à cet incident des mesures ont été mises en place par le CECOS avec l'ajout d'un item intitulé « risque viral » sur la fiche de traçabilité des paillettes ; ainsi le centre d'AMP où seront pris en charge les patients pourra rapidement être informé d'un risque éventuel et reconstruire alors les sérologies et l'identité du patient.

Résultats positifs des sérologies VHB du patient (Ag HBs positif, charge virale 2.98 log UI/ml) récupérées après l'insémination intra-utérine.

Le patient se sait infecté par le VHB mais n'en a pas informé sa femme. Lors d'un entretien avec l'équipe, il reconnaît avoir délibérément caché les résultats.

Il n'y a pas eu de grossesse suite à cette insémination (aucune congélation de sperme n'a été réalisée pour ce patient). Le centre d'AMP a informé le patient de la nécessité de recourir à une prise en charge par un service spécialisé pour son hépatite et du risque de transmission de l'infection à sa femme ainsi que de la nécessité de proposer à cette dernière une vaccination contre l'hépatite B.

Une évaluation du risque de contamination des gamètes manipulées le même jour que les échantillons de ce patient a finalement conclu à un risque très faible : échantillon à risque traité en dernier et n'ayant donc pas pu être en contact avec les échantillons de spermes des autres patients. Par ailleurs, un bionettoyage de toutes les paillasses est effectué tous les jours à la fin de l'activité.

A la suite de cet incident, le centre d'AMP a mis en place des mesures correctives :

- Une demande a été réalisée auprès de Medifirst pour activer le blocage du démarrage de la stimulation en absence de résultats des sérologies ou de résultats trop anciens ;
- Elaboration de fiches de non-conformité systématiques en cas de résultats sérologiques invalides ou absents au moment du déclenchement ;
- Mise en place d'un circuit pour transmission du dossier à un centre à risque viral le cas échéant.

A noter que le directeur de l'établissement puis l'ARS ont été informés de cet incident.

Après présentation et discussion de ces cas en COVI AMP, il a été décidé de les publier dans la newsletter d'AMP vigilance afin d'attirer l'attention des centres sur l'importance de toujours proposer une prise en charge dans un centre à risque viral pour les patients qui le nécessiteraient.

i. Anomalie(s) lors du stockage des paillettes (n=4)

En 2019, les incidents déclarés qui ont été reportés dans cette thématique ont majoritairement été le fait de paillettes non retrouvées dans le container et probablement tombées au fond de la cuve ou de paillette cassées.

Lors d'une dévitrification d'embryon J5, constatation dans le visotube d'une paillette cassée dont le jonc d'identification est absent.

L'embryon n'est pas transféré ; un autre embryon de la même cohorte est dévitrifié et transféré. Les hypothèses évoquées sont soit, une cassure de la paillette lors de la manipulation ; soit un défaut intrinsèque de la paillette. Aucune autre paillette n'est retrouvée cassée. Un signalement est fait auprès du fournisseur qui a interrogé les différents centres : aucun autre incident de ce type n'a été remonté.

j. Défaut(s) organisationnel(s) de l'acte d'AMP (n=4)

En 2019, les incidents déclarés qui ont été reportés dans cette thématique ont majoritairement été le fait de retards dans le programme, d'erreurs dans l'ordre de passage au bloc, d'erreurs de dates de rendez-vous (discordance entre logiciel de rendez-vous Doctolib et le logiciel du service).

Ponction folliculaire non pratiquée pour une patiente prise en charge en préservation de fertilité en lien possible avec un retard de la ponction, lié à un dysfonctionnement administratif et organisationnel des anesthésistes du bloc.

L'anesthésiste arrive 2h après l'heure prévue de la ponction. La pression de la sonde d'échographie contre la paroi vaginale fait éclater le seul gros follicule visible, aucune ponction possible. Une nouvelle stimulation ovarienne est programmée en vue d'une nouvelle ponction. Un entretien d'information avec le couple a lieu.

Lors de la RMM qui se tient dans les suites de cet événement, il apparaît que les anesthésistes peuvent être amenés à exercer sur 2 sites. Une modification de planning faite par un des sites et non communiquée à l'autre est à l'origine du problème qui a été rencontré. Il est donc décidé de créer un fichier Excel partagé entre les 2 secrétariats et d'y noter les modifications le cas échéant.

k. Incident(s) relatif(s) aux cuves (n=4)

En 2019, les incidents déclarés qui ont été reportés dans cette thématique ont majoritairement été le fait : de fuite dans le circuit d'approvisionnement d'azote, d'arrêt de l'alimentation électrique des cuves d'azotes et du renversement d'une cuve lors de son déplacement.

Constatation d'une "perte de vide" sur une cuve de stockage.

Il s'agit d'une petite cuve « d'attente » pour le stockage individuel des paillettes en attente du retour des résultats de sérologies. Ce jour là, elle contient des paillettes de spermatozoïdes dédiées au don. Cette cuve est vérifiée et remplie manuellement 2 fois/semaine et aucune anomalie n'est alors constatée. Un test est réalisé sur cette cuve ; après remplissage complet manuel, on constate que la cuve est à nouveau vide au bout de 2 heures. Les paillettes endommagées sont détruites et la cuve est renvoyée chez le fournisseur pour expertise.

Il est mis en évidence une fuite importante au niveau du col. Une réflexion doit être menée sur la possibilité d'avoir un système de suivi continu du niveau de l'azote ou de la température des cuves d'attente.

Renversement d'une cuve lors d'un transfert de 4 cuves.

Lors de son déchargement, une 1^{ère} cuve tombe du hayon du camion. L'azote se déverse entraînant des paillettes au sol qui se cassent ou sont rapidement décongelées. La cuve est redressée le plus rapidement possible et remplie d'azote en urgence. La cuve est endommagée et le couvercle ne ferme plus. Une cuve de remplacement a été livrée le jour même et la majorité des paillettes restantes y sont été transférées.

La cuve qui est tombée peut fermer à clé au moyen d'un loquet, ce n'était pas le cas au moment de l'incident (pas de consignes particulières dans la notice d'utilisation du constructeur concernant le transport). Selon un représentant du fabricant présent au moment de l'incident, même fermé l'azote se serait échappé et il aurait été alors impossible de remplir la cuve dans les délais compatibles avec la viabilité du contenu des paillettes. L'inventaire des paillettes « perdues » est évalué : elle concerne 94 patients avec au total, une perte totale des paillettes pour 4 patients (1 en préservation de la fertilité (PF), 2 perdus de vue en 2003 et 2004 (1 PF/1 AMP) et un patient âgé de 82 ans) et une perte partielle des paillettes pour tous les autres patients.

La viabilité des paillettes est évaluée, des tests de décongélation sur 5 patients non actifs et destinées à la destruction montrent des résultats concordants avec les tests de décongélation réalisés en systématique le jour de la congélation de sperme).

Les modalités d'informations des patients sont définies : proposition de rendez-vous pour 41 des patients par courrier co-signé avec la direction et envoyé en recommandé (patients en cours de conservation / patients NPAI âgés entre 38 et 64 ans, patients ayant moins de 65 ans jamais relancés ou n'ayant pas répondu aux relances), destruction des paillettes pour les donneurs non actifs et les dossiers avec demande de destruction et mise à jour des 94 dossiers dans le logiciel d'AMP.

Un signalement est fait conjointement à l'ARS, l'ABM et l' ANSM (Matéiovigilance).

Ces déclarations ont été présentées en COVI et une interrogation est posée sur la qualification nécessaire des transporteurs de ces cuves d'azote. Un membre du groupe a précisé avoir déjà organisé le déplacement de cuve de cette taille et indique qu'elles avaient été stabilisées auparavant dans des caisses en bois.

I.Incident(s) relatif(s) aux incubateurs (n=3)

En 2018, plusieurs déclarations avaient concerné des incidents en lien avec des incubateurs. Ces événements n'avaient pas tous eu de graves conséquences mais avaient permis de mettre en évidence la criticité représentée par ce matériel, qu'il s'agisse de la rupture d'approvisionnement en gaz, de pannes d'électricité, de dysfonctionnement du matériel en tant que tel (sonde, ...) ou bien du non report de l'alarme en cas de déclenchement de celle-ci. Ainsi, une enquête avait été réalisée en 2019 afin de pratiquer un état des lieux du parc des incubateurs à CO₂ utilisés en AMP (Cf.chapitre V). En 2019, les incidents déclarés qui ont été reportés dans cette thématique ont

majoritairement été le fait de l'absence de report d'alarme ou de pannes d'incubateurs liées à leur vétusté avec observation d'une retentissement sur le taux de grossesse.

Incubateurs non reliés à un report d'alarme déporté et problème d'approvisionnement en CO2.

Suite à une coupure d'approvisionnement en CO2, 2 rampes de 2 bouteilles ont fini de se vider dans la soirée du mercredi. L'astreinte technique de l'hôpital a été prévenue par le système de surveillance des incubateurs de type armoire (Sirius) : alerte à 23h02. Suite à 2 évènements du même type l'année précédente, le changement du fournisseur avait été demandé. Il n'y avait pas de report d'alarme déporté ni d'astreinte des biologistes mis en place. Les incubateur K Systems ont déposé un problème de pression vers 20h06 et un niveau de CO2 inférieur à 5% à partir de 21h22. Au total les embryons ont été exposés à un taux de CO2 inférieur à 5% pendant un peu plus de 3h, alors que ce délai aurait probablement pu être très réduit.

Le lendemain matin, sur les 14 tentatives en cours, il n'a pas été remarqué de développement anormal par rapport à la moyenne. Le taux de fécondation a été maintenu pour les deux ponctions ; une bonne qualité des embryons à J2 pour 5 des 6 ponctions ; sur les 3 ponctions de DPI à J3 : 2 biopsies avec de beaux embryons et 1 absence de biopsie (embryon de mauvaise qualité). Il n'y avait pas de transfert frais prévu le jour de la découverte de la panne.

Dysfonctionnement de 3 enceintes thermostatées et dysfonctionnement du report d'alarme au poste de contrôle sécurité incendie (défauts visuel et sonores).

La panne n'est découverte que le lendemain quand le personnel arrive au laboratoire. Il constate que pour une enceinte, l'élévation de la température a atteint 38.5°C et que pour deux autres, il y a eu une diminution de la température jusqu'à 36.5°C.

Ce jour là, du fait de la canicule, la température du laboratoire s'est élevée à 32°C (hors spécifications d'utilisations des incubateurs). Par ailleurs, une expertise de la climatisation prestataire a relevé une pompe d'eau glacée hors service sur le bâtiment.

Les couples concernés par l'incident, avec un risque théorique de répercussion sur leur culture embryonnaire ont été informés. En effet, dans le guide des bonnes pratiques, la température optimale de fonctionnement est de 37°C avec un écart toléré de +/- 0.5°C.

Le centre a mis en place les mesures suivantes :

- Réalisation de tests entre le laboratoire et le poste central de sécurité incendie pour détecter le niveau de dysfonctionnement du report d'alarme (mise en évidence de défauts de paramétrages sur le logiciel, nettoyage du logiciel et remise en service de l'alarme sonore,...) ;
- Mise en place d'une procédure dégradée pour la surveillance des enceintes contrôlées en dehors des heures d'ouverture du laboratoire.

m.Perturbation(s) environnementale(s) (n=3)

En 2019, les incidents déclarés qui ont été reportés dans cette thématique ont été constatés par la survenue de mauvais cycles de développement embryonnaire et une chute des taux d'implantation ; l'enquête a mis en évidence des problématiques de qualité de l'air dans la salle de FIV (dysfonctionnement de la centrale de traitement de l'air de la cuisine).

Une autre déclaration a suivi la survenue d'atrésies ovocytaires lors de la micro-injection dont il a été déterminé qu'elles pouvaient être en lien avec des vibrations au laboratoire d'AMP (en lien avec des vibrations de l'ascenseur).

Incendie et explosion d'un site d'hydrocarbures à 6 kilomètres d'un des deux centres d'AMP à proximité. Ce centre est en accès direct sur l'extérieur via un couloir.

Cet événement est à la limite de l'AMP vigilance. Il s'agit d'un événement « extérieur au centre » avec des conséquences à l'intérieur du centre.

Des mesures de précaution sont prises directement par les responsables des centres d'AMP notamment : traitements de stimulation arrêtés, ponctions ovocytaires annulées, embryons/zygotes congelés avec perte de chances pour les couples ;

- Augmentation du débit de filtration interne par la tour CODA et ventilation par les hottes en marche, changements des filtres, bionettoyage ;
- Décision de réaliser les ponctions du jour avec vitrification ovocytaire afin de minimiser le temps d'exposition. Annulation des transferts d'embryons congelés. Tous les patients concernés ont été reçus individuellement en consultation pour explications.

Le retentissement sur les activités en cours n'est pas connue à ce jour.

Un retour d'expérience (RETEX) sur la gestion de cet événement exceptionnel à l'Agence de la biomédecine (ABM) a été organisé et a permis :

- D'améliorer la gestion à l'ABM de ce type d'événement (définition de critères d'alertes) ;
- D'apprécier la nécessité d'une action coordonnée entre l'ABM, le CORRUSS et les ARS lors de ces situations exceptionnelles ;
- De sensibiliser les centres d'AMP à inclure ce type de risque dans leur cartographie (risques technologiques et environnementaux) ;
- D'initier une réflexion plus générale sur les VOC et l'AMP.

n.Résultat(s) de dosages hormonaux erronés (n=3)

En 2019, les incidents déclarés qui ont été reportés dans cette thématique ont été le fait d'une mauvaise lecture des résultats d'oestradiol (erreur d'unité) ou d'une erreur aléatoire au niveau de leur dosage (présence d'une bulle dans l'échantillon).

Résultat d'analyse d'œstradiol erroné dans le cadre d'un suivi de grossesse 3 semaines post-TEC.

Ce dosage est prévu du fait de la prescription d'un protocole comportant des œstrogènes et de la progestérone dont les doses sont adaptées en fonction des examens de contrôle. Le laboratoire de ville qui a effectué le dosage d'œstradiol a changé l'automate pour ce test avec une erreur de paramétrage sur les unités ng/l et pmol/l ce qui a entraîné une décision d'augmenter les doses d'œstrogènes. La patiente est très angoissée de cet événement et craint une fausse couche. Au final, l'évolution clinique est satisfaisante.

Le centre décide en réunion de service de porter une attention particulière aux écarts de résultats et si l'écart est trop important, de contacter le laboratoire pour vérifier les résultats.

o. Anomalies de gestion du planning de décongélation (n=2)

En 2019, les incidents déclarés qui ont été reportés dans cette thématique ont été le fait de l'oubli de vitrifier un embryon à J6 et d'une décongélation inappropriée.

Décongélation inappropriée d'un embryon suite à l'oubli de la transmission de l'annulation du transfert (cycle non satisfaisant). L'embryon est mis en culture prolongée en vue d'une vitrification de blastocyste si évolution. L'embryon est resté au stade précoce et il n'y a pas pu avoir de revitrification.

p. Utilisation inappropriée d'un produit (n=1)

Utilisation inappropriée d'un produit pour le milieu de rincage lors d'une ICSI.

Cet incident est suspecté devant la différence de densité ressentie après la micro-injection lors du passage du milieu de rincage (utilisation de la hyaluronidase à la place du fertilisant). Cet échange semble être responsable d'un échec complet de fécondation suite à 2 ICSI et à une FIV. Les procédures sont modifiées en préconisant la préparation de la dilution de hyaluronidase (pour la décoronisation des ovocytes avant ICSI) après avoir préparé les boîtes pour l'ICSI.

Alerte ThermoFisher® :

En 2019, parmi les 29 déclarations qui ont été classées dans la thématique « autres », 24 ont concerné le signalement par plusieurs centres d'AMP de l'apposition d'une étiquette d'avertissement de risque cancérigène, mutagène ou reprotoxique sur des emballages de dispositifs médicaux fabriqués par le laboratoire ThermoFisher et utilisés en AMP notamment sur des cartons de boîtes de Pétri Nunc™ IVF. Les substances ayant motivé cet étiquetage sont les résidus de monomères de styrène, d'éthyl-benzène et d'iso-propyl-benzène présents dans ces dispositifs médicaux. La réglementation de l'état de Californie impose un étiquetage signalant leur présence. La société ThermoFisher a précisé que la composition de ces matériels commercialisés n'a pas été modifiée, seul l'étiquetage est nouveau. Etant donné les faibles taux de substances présents dans les produits, la société prévoit de faire retirer cette mention des produits vendus en Europe. A noter que les taux sont inférieurs aux normes exigées au niveau européen.

Parallèlement, l'ABM et l'ANSM souhaitent engager une réflexion avec les professionnels sur l'utilisation de ce type de matériel, notamment pour ce qui concerne les composés organiques volatils résiduels, en s'appuyant sur les données des consensus nationaux et internationaux disponibles.

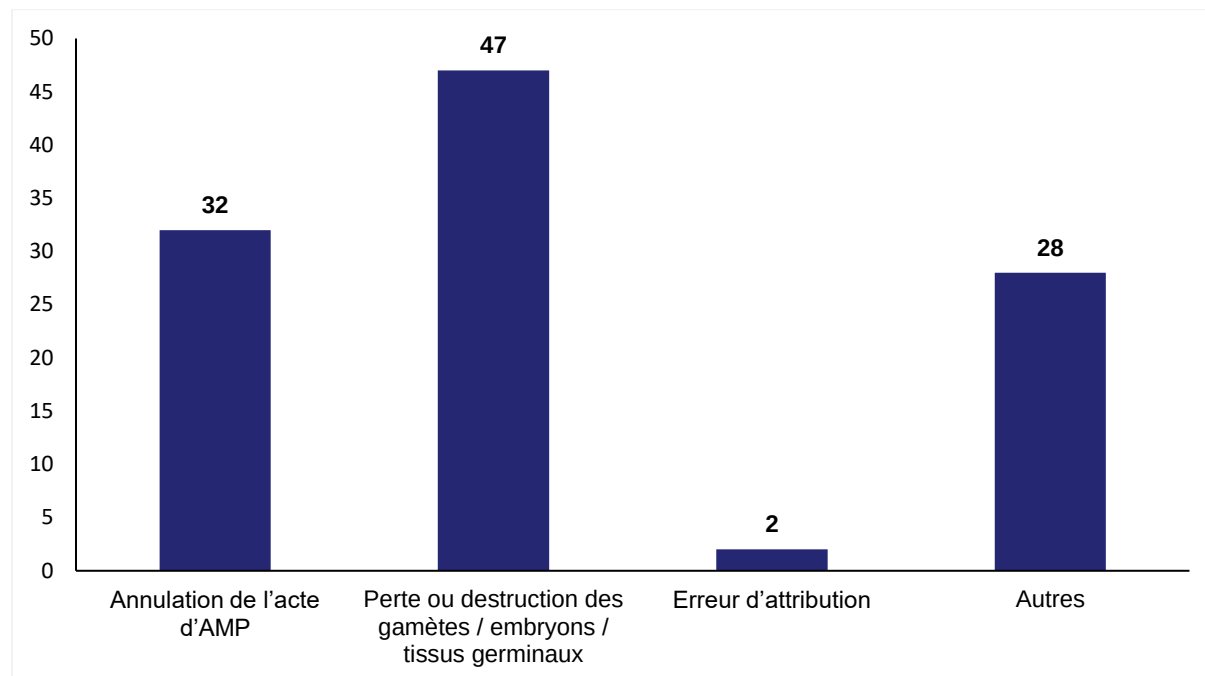
Augmentation du taux de lyse embryonnaire et d'embryons non retrouvés dans les suites d'un changement de marque de paillettes (rupture de stock chez leur fabricant suite à une problématique d'opercule des barquettes de paillettes de vitrification haute sécurité). Le nombre de couples et de produits potentiellement concernés par l'utilisation de ces nouvelles paillettes est de 238 couples et de 1082 gamètes/embryons.

Le centre a réalisé une analyse d'impact sur une période de 6 mois et a observé un taux de lyse embryonnaire post-décongélation significativement augmenté avec l'utilisation des nouvelles paillettes (9.7% vs 3.55%, $p=0.0005$) et un taux d'embryons/ovocytes non retrouvés après décongélation également significativement plus important (8.21% vs 0.75%, $p<0.0001$). Cette déclaration a été transmise en matériovigilance. Le dossier est toujours en cours.

IV.3.6 Conséquences

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

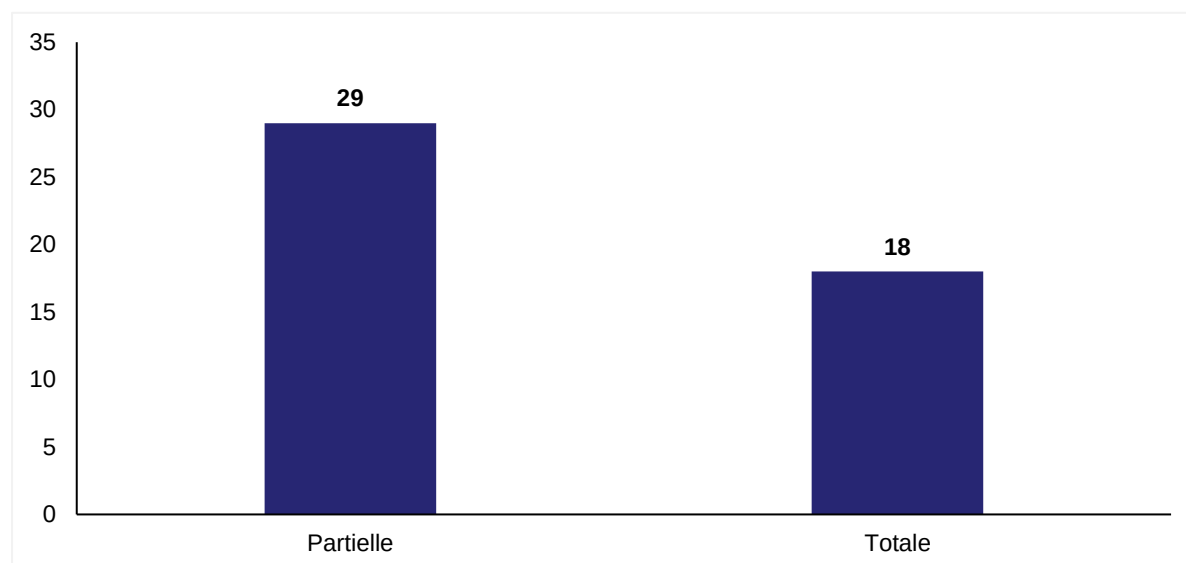
Figure AMPV17 Conséquences des incidents en 2019



En 2019, environ 25% des incidents ont entraîné l'annulation d'un acte d'AMP et presque 40% ont entraîné une perte avérée des gamètes, embryons ou tissus germinaux.

Le retentissement de ces pertes est représenté ci-dessous.

Figure AMPV18 Perte de gamètes, embryons, tissus germinaux avérée en 2019



Parmi les 47 incidents qui ont entraîné une perte des gamètes, embryons ou tissus germinaux, environ 40% (n= 29) concernaient une perte totale sur la tentative.

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 représentés ci-dessous.

Tableau AMPV12 Mesures correctives entreprises par le centre concernant les incidents en 2019

Indicateurs	N
Mesures concernant le(s) patient(s) / couple(s)	28
Mesures concernant l'équipement - le matériel	41
Mesures concernant le système d'information	9
Mesures concernant les locaux	2
Mesures concernant le personnel	35
Mesures organisationnelles concernant le processus d'AMP	25
Autre(s)	33
Total	173
Nombre de centres	52
Nombre de déclarations	106

Cinquante-deux centres parmi les 58 qui ont déclaré un incident en AMP vigilance ont mis en place des actions correctives, et plus précisément 106 incidents sur les 127 déclarés ont entraîné des mesures dans les suites de leur survenue (83%).

Il s'agissait le plus souvent, dans 56% de mesures organisationnelles avec modification des procédures et des actions de sensibilisation et de formation du personnel (notamment rappel et explications des procédures) et dans 39% des déclarations, des mesures concernant l'équipement et le matériel ont été prises.

Ces résultats sont superposables à 2018 où 85 % des déclarations d'incidents avaient été suivies d'actions correctives.

IV.3.8 Transmissions à une autre vigilance

En 2019, 18.9% des déclarations d'incidents (24/127), ont fait l'objet d'un signalement à une autre vigilance, par 20 centres d'AMP, majoritairement à la matériovigilance.

Tableau AMPV13 Transmission d'une déclaration d'incident à une autre vigilance sanitaire en 2019

Type de vigilance	N
Biovigilance	2
Matéριοvigilance	12
Autres	10
Total	24
Nombre de centres	20
Nombre de déclarations	24

La transmission à une autre vigilance est également le fait de signalements via le système de déclaration interne de l'établissement concerné (ex : Osiris, Sapanet...) ou par le service qualité et d'hygiène de l'établissement.

V. Bilan des actions 2019

V.1 Rapport annuel du CLA

Chaque correspondant local d'AMP vigilance (CLA) doit désormais renseigner un rapport annuel à adresser à l'Agence de la biomédecine au plus tard le 31 mars de l'année n+1 conformément au point 9 de l'article R.2142-47. Afin de faciliter le remplissage de ce rapport, l'Agence a établi un pré-rapport, pour la partie quantitative, à partir des données enregistrées dans l'outil AMP vigie. Ce rapport aurait dû être adressé aux centres au mois de mars 2020. Cependant, du fait du contexte épidémique dû au COVID-19, il a été décidé de ne pas solliciter les personnels des centres dont certains ont été profondément affectés par la crise sanitaire (réquisition du personnel et des locaux des centres clinico biologique, arrêt des activités). Il s'agit d'une mesure exceptionnelle ; le processus sera reconduit l'année prochaine.

V.2 Aide à l'identification des risques de l'activité d'assistance médicale à la procréation

Afin de répondre aux attentes des règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'AMP publiées en juin 2017 et d'aider les professionnels à identifier et à analyser les risques au sein de leur centre d'AMP, l'Agence de la biomédecine a présenté une approche méthodologique sous forme d'outil d'aide à la réalisation d'une cartographie des risques.

Le guide élaboré prend notamment en compte deux thématiques du processus d'AMP choisies à partir de l'analyse des déclarations d'AMP vigilance qui représentait en 2018 le nombre d'évènements indiqués ci-dessous

- La cryoconservation des gamètes, des embryons et des tissus germinaux : 47/131, soit 30% des déclarations (défaillance du matériel, erreur de manipulation, ...)
- L'identito-vigilance : 14 erreurs d'identification dont 1 entraînant une erreur d'attribution.

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

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

Le guide et l'outil ont été diffusés en septembre 2019. Le guide propose 6 fiches pratiques présentant la méthode de l'AGR. Un fil conducteur illustre à travers un scénario chacune des thématiques choisies et des préconisations pour mettre en œuvre une analyse des risques *a priori*. L'outil contient les résultats de l'analyse réalisée avec le groupe de travail pluridisciplinaire, composé de professionnels de santé représentatifs de l'activité d'AMP en France ; on y trouve 7 onglets où sont reportés des exemples, il s'agit d'une base de réflexion à compléter éventuellement en l'adaptant à leur propre organisation.

A l'occasion des 24^{èmes} journées de la FFER en septembre 2019, en complément de cet envoi, une présentation de la version finale a été soumise à l'ensemble des correspondants locaux d'AMP vigilance.

V.3 Envoi de l'enquête incubateurs auprès de tous les centres clinico biologiques d'AMP

En 2018, plusieurs déclarations en AMP vigilance ont rapporté des dysfonctionnements autour des incubateurs (panne électrique de l'incubateur, tuyau débranché, incubateur en alarme et taux de CO2 bas, mauvaise calibration de la sonde CO2 interne à l'étuve...). Lors du comité de vigilance (COVI) en février 2019, l'Agence s'est interrogée sur la nécessité d'une réflexion à ce sujet, et notamment concernant le report d'alarme, les contrats avec les fournisseurs, les procédures...

Il est précisé au cours de la réunion que pour les centres accrédités COFRAC, le report d'alarme est obligatoire. Toutefois le choix du matériel et l'organisation de sa maintenance sont des difficultés auxquelles font face les professionnels.

Il est donc décidé d'initier une enquête sur l'état des lieux du parc des incubateurs dans les laboratoires d'AMP (type d'incubateur, type de gaz, maintenance, report d'alarme...).

Les résultats de cette enquête ont été présentés à l'occasion des 24^{èmes} journées de la FFER en septembre 2019.

V.4 Enquête « Hémopéritoinies »

Les hémopéritoinies représentent la majorité des complications post-ponction soit en moyenne 15 à 20% des effets indésirables déclarés en AMP vigilance et env. 0,06% des tentatives (5 dernières années).

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

Cette enquête a deux objectifs :

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

Le questionnaire comporte des données spécifiques pré-ponction (relatives à la patiente : conditions initiales, antécédents, traitement...), per-ponction (anesthésie, matériel / équipement, geste opératoire,

environnement), et post-ponction (surveillance, contrôle des saignements, respect des consignes, ...).

Un bilan intermédiaire fait en août (pour présentation aux 24^{èmes} journées de la FFER en septembre 2019) montre que des questionnaires ont été envoyés à 66 centres d'AMP à la suite de 183 déclarations d'hémopéritoïnes sévères ; le Pôle Sécurité-Qualité a reçu 84 réponses (dont 62 complètes, soit 1 questionnaire pour le cas et 2 questionnaires pour les témoins). Ces réponses comptabilisent 78 cas et 145 témoins (attendus : 150 cas et 300 témoins).

Afin de sensibiliser et d'informer les professionnels, cette enquête et son enjeu ont par ailleurs été évoqués dans une des newsletters d'AMP vigilance adressée à l'ensemble des CLA en avril 2019.

V.4 Diffusion des bulletins d'informations d'AMP vigilance

Les déclarations de vigilances, adressées par les correspondants locaux d'AMP vigilance à l'Agence de la biomédecine, font notamment l'objet d'une analyse destinée à évaluer la pertinence des mesures correctives proposées, le cas échéant, par les professionnels concernés.

Elles participent également à la démarche collective de gestion des risques, notamment si elles font l'objet d'un retour vers les professionnels qui peuvent alors capitaliser sur ces expériences, sur la survenue de ces événements et sur les axes d'amélioration proposés par des pairs ou remis en perspective d'une analyse nationale.

La diffusion de bulletins d'informations (newsletters) auprès des professionnels impliqués dans les activités d'AMP Vigilance a cet objectif de permettre un partage et un retour d'informations à partir des déclarations qui ont été adressées par les correspondants locaux à l'Agence de la biomédecine.

Cette année 2019 a vu la diffusion de trois de ces bulletins d'informations (AMP Vigilance'infos) en janvier, en avril et en septembre. Ils sont disponibles sur le site de l'Agence (<https://www.agence-biomedecine.fr>) et sont diffusés à l'ensemble des CLA et aux directions qualité des établissements ; il est envisagé à terme de l'adresser également aux gestionnaires de risques des hôpitaux concernés par les activités de l'AMP vigilance...).

V.5 COVI AMP vigilance

V.5.1 COVI AMP vigilance (4 février 2019)

Un comité de vigilance (COVI) AMP vigilance s'est tenu en 2019. Ce type de réunion est organisée régulièrement ; il y est présenté un bilan des déclarations pour décider ensuite d'un programme de travail à mettre en place. Il peut s'agir de l'élaboration de recommandations, de la préparation d'enquêtes ou d'études ou de la proposition de thématiques de minimisation de risques.

En 2019, le bilan qui est présenté est surtout le fait des déclarations de 2018 et il est alors retenu :

- D'approfondir l'analyse des incidents relatifs à la congélation / décongélation / conservation afin de distinguer les incidents réellement liés à l'activité spécifique de conservation ;
- D'établir un bilan des effets indésirables à type d'infections chez les femmes avec un focus sur les facteurs de risque préexistants (endométriose, ...) ;
- D'envisager des échanges avec les éditeurs de logiciels métier pour ajouter des indicateurs permettant la surveillance de certains événements (incidents et effets) ;
- D'initier une enquête sur l'état des lieux du parc des incubateurs dans les laboratoires d'AMP

(type d'incubateur, type de gaz, maintenance, report d'alarme...) ;

- D'envisager une réflexion sur la déclaration et la surveillance des effets indésirables observés chez les enfants issus d'AMP ;
- D'étendre l'état des lieux réalisé pour les seuls CECOS à l'ensemble des centres d'AMP (dans les suites de la diffusion du guide d'aide à la gestion d'une salle de cryoconservation).

Au cours de cette réunion, il est présenté un point sur les missions de la nouvelle organisation du groupe de travail du Haut Conseil de Santé Publique sur la sécurité des éléments et produits du corps humain (« Secproch »). Il s'agit d'émettre des recommandations sur les mesures à mettre en place chez les donneurs de produits issus du corps humain (PSL, organes, tissus, cellules et AMP (gamètes, tissus germinaux) et lait maternel à usage thérapeutique) pour éviter la transmission par les produits du corps humains d'agents infectieux non dépistés systématiquement, par exemple, les arboviroses (dengue, chikungunya, zika), le paludisme, le coronavirus,...

V.5.2 COVI AMP vigilance (jeudi 23 janvier 2020)

Un comité de vigilance (COVI) AMP vigilance s'est tenu en 2020.

En 2020, le bilan qui est présenté est le fait des déclarations de 2019 et il est alors retenu :

- Pour le rapport d'AMP vigilance, de revoir la typologie de certains événements et de souligner la discordance entre la réalité des événements survenus par rapport à la réalité des événements déclarés, notamment pour certains effets tels que les grossesses multiples ou les grossesses extra-utérines. Le nombre de déclarations ne correspond pas à la réalité car ce sont en général des EI qui ne sont pas déclarés.
- D'élaborer des fiches pratiques de conduites à tenir à partir des retours d'expériences issus des déclarations de contaminations à levures ou à bactéries des milieux de culture.
- De sensibiliser l'ensemble des centres à l'information à apporter aux patients lorsqu'une prise en charge en circuit viral est nécessaire.
- De mettre en place un groupe en vue de la révision des recommandations de prévention et de prise en charge des thromboses dans le cadre de l'AMP dont la première version date de 2013 ;
- De vérifier s'il existe des bonnes pratiques de transport de containers d'azote (conditions de transport, sonde, ...) et le cas échéant, d'ajouter ces bonnes pratiques au guide sur la gestion des salles de cryoconservation et de sensibiliser les établissements à cette problématique en l'évoquant dans une newsletter.
- De diffuser la fiche RETEX sur les erreurs d'identification ; elle a été mise à jour en considérant les nouvelles déclarations reçues depuis sa 1^{ère} version et en s'appuyant sur le guide de la cartographie des risques.

V.6 Formation – Information

Le Pôle sécurité-qualité a participé à des actions de formation tout au long de l'année 2019 :

- Enseignement dans le cadre du master de sécurité sanitaire et vigilances (Université Paris Descartes) les 30, 31 janvier et 1er février 2019 ;

- Atelier de l'Agence de la biomédecine pendant les 24èmes journées de la FFER à Paris en septembre 2019. Les sujets suivants y ont été abordés :
 - Point d'information sur l'outil d'aide à la réalisation d'une cartographie des risques dans un centre clinico-biologique ;
 - Point sur l'enquête Hémopéritoine et description des cas ;
 - Présentation d'un incident en lien avec un incubateur à CO2, présentation des résultats de l'enquête sur les incubateurs à CO2 et discussion ;
 - Point sur AMP et Thrombose : présentation d'un cas, bilan des déclarations « thrombose en AMP » et discussion.

Par ailleurs, le Pôle sécurité-qualité a encadré en 2019 :

- Un stagiaire étudiant en pharmacie en 5^{ème} de cursus ;
- Un apprenti étudiant en pharmacie en Master 2 de sécurité sanitaire et vigilances.

V.7 Participation aux actions européennes

Dans le cadre de la révision du guide « Organes : qualité et Sécurité » et du guide « Tissus et Cellules : Qualité et Sécurité » rédigés par l'EDQM, le Pôle sécurité-qualité a participé à la rédaction du chapitre sur l'AMP Vigilance dans lequel il a notamment introduit la notion de surveillance d'évènements sentinelles en complément du dispositif traditionnel de notification des évènements de vigilance (consultation publique en cours en 2019).

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 projet mené par la commission européenne depuis novembre 2018 vise notamment à harmoniser les définitions et le format du rapport européen que les autorités compétentes adressent annuellement à la commission et plus généralement souhaite proposer des axes d'améliorations pour les vigilances.
- GAPP (Facilitating the Authorization of Preparation Process for blood, tissues and cells) : ce projet européen vise à harmoniser l'évaluation des demandes d'autorisations des procédés de préparation des produits sanguins labiles, des tissus et des cellules par les autorités compétentes de l'union européenne.

VI. Perspectives pour l'année 2020 et 2021

Pour les années 2020 et 2021, les perspectives du pôle sécurité-qualité concernant l'AMP vigilance sont notamment les suivantes :

- Dans le cadre d'une thèse en santé publique :
 - Identifier les effets indésirables qui surviennent suite à un acte d'AMP à partir des données du système national des données de santé (SNDS) et évaluer la sous-notification du système de vigilance ;
 - Elaborer un algorithme de priorisation permettant d'établir pour chaque effet indésirable un score pondéré du risque selon différents critères (ex : gravité, fréquence, imputabilité, nouveauté du signal, facteurs de risque). L'établissement de ce score permettra de hiérarchiser les risques pour une activité et une indication donnée et d'identifier les événements inattendus et inacceptables à déclarer (référentiel de risque) ;
 - Elaborer un outil de détection de fréquence anormalement élevée pour certains événements d'intérêt ;
- Enrichir le dispositif d'info-service permettant à chaque CLA d'avoir une vision des principaux effets indésirables et incidents déclarés par son établissement et au niveau national ;
- Conclure l'enquête sur les hémopéritoïnes sévères et en diffuser les conclusions à l'ensemble des professionnels ;
- Mettre à disposition des correspondants locaux d'AMP vigilance un module révisé de formation en e-learning sur l'AMP vigilance en lien avec la publication du nouveau décret ;
- Débuter une réflexion sur les composés organiques volatiles ;
- Etablir des fiches pratiques de conduite à tenir pour les événements concernant les contaminations (fongiques et bactériennes) des milieux de culture au sein des laboratoires ;
- Faire le bilan des infections post TEC pour éventuelle mise en place de recommandations ;
- Poursuivre le développement de AMPVigie : réflexions autour des prochaines évolutions à programmer (relances automatiques sur les échanges en attente de réponse, ...) ;
- Débuter le groupe AMP et thrombose en vue de la mise à jour des recommandations ;
- Poursuivre la diffusion des bulletins d'informations AMP Vigilance'infos avec une fréquence idéale de trois numéros dans l'année ;
- Envisager de mettre en place un système de surveillance des SHOS sur les bases médico-administratives et de ne déclarer que les SHOS à des seules fins d'enregistrement. Des investigations complémentaires ne seraient alors demandées que pour les manifestations les plus graves (grade C) ou celles qui présenteront des complications associées. Le nombre total de SHO serait à renseigner dans le rapport pré rempli adressé par l'Agence de la biomédecine à l'ensemble des CLA.

VII. GLOSSAIRE

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

ARS : Agence régionale de santé.

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

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

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

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

IA : Insémination artificielle.

ICSI : Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes.

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

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

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

VIII. ANNEXES

Annexe I : Nombre de déclarations par région et par centre clinico-biologique / laboratoire d'insémination artificielle en 2019

1/ Nombre de déclarations par région et par centre clinico-biologique en 2019

Nouvelle région INSEE	Centre	Nombre de déclarations	Nombre d'effets indésirables	Nombre d'incidents	Nombre d'incidents et effets liés
Auvergne-Rhône-Alpes	0701_0701	1	1	0	0
Auvergne-Rhône-Alpes	3801_3801	14	6	7	1
Auvergne-Rhône-Alpes	3802_3802	2	2	0	0
Auvergne-Rhône-Alpes	4201_4201	5	3	2	0
Auvergne-Rhône-Alpes	4205_4205	2	1	1	0
Auvergne-Rhône-Alpes	6301_6301	6	3	3	0
Auvergne-Rhône-Alpes	6302_6302	2	0	2	0
Auvergne-Rhône-Alpes	6901_6901	5	4	1	0
Auvergne-Rhône-Alpes	6902_6902	11	7	4	0
Auvergne-Rhône-Alpes	6903_6903	5	4	1	0
Auvergne-Rhône-Alpes	6907_6907	3	3	0	0
Auvergne-Rhône-Alpes	7405_7405	4	2	2	0
Auvergne-Rhône-Alpes	6904_6904	0	0	0	0
Bourgogne-Franche-Comté	2101_2101	8	7	1	0
Bourgogne-Franche-Comté	2502_2502	1	1	0	0
Bourgogne-Franche-Comté	2503_2503	5	4	1	0
Bretagne	2901_2901	6	6	0	0
Bretagne	2902_2902	4	4	0	0
Bretagne	3501_3501	3	2	1	0
Bretagne	3502_3502	18	18	0	0
Bretagne	5601_5602	1	0	1	0
Centre-Val de Loire	2801_2801	4	4	0	0
Centre-Val de Loire	3701_3701	18	18	0	0
Centre-Val de Loire	4503_4503	4	3	1	0
Centre-Val de Loire	4504_4504	2	0	2	0
Centre-Val de Loire	3702_3702	0	0	0	0
Grand-Est	5101_5101	1	1	0	0
Grand-Est	5103_5104	5	3	2	0
Grand-Est	5403_5403	1	0	1	0
Grand-Est	5707_5707	3	3	0	0
Grand-Est	6701_6701	8	1	7	0
Grand-Est	6802_6802	11	10	1	0
Grand-Est	0801_5104	0	0	0	0
Grand-Est	5401_5401	0	0	0	0
Grand-Est	8802_8802	0	0	0	0
Guadeloupe	9705_9705	2	2	0	0

Nouvelle région INSEE	Centre	Nombre de déclarations	Nombre d'effets indésirables	Nombre d'incidents	Nombre d'incidents et effets liés
Hauts-De-France	5901_5901	6	5	1	0
Hauts-De-France	5902_5902	7	1	6	0
Hauts-De-France	6201_6202	1	1	0	0
Hauts-De-France	6208_6208	6	6	0	0
Hauts-De-France	8003_8002	4	4	0	0
Hauts-De-France	8004_8004	6	5	1	0
Hauts-De-France	5910_5910	0	0	0	0
Hauts-De-France	6001_6001	0	0	0	0
Hauts-De-France	6204_6204	0	0	0	0
Ile-de-France	7501_7501	9	4	5	0
Ile-de-France	7503_7503	12	8	4	0
Ile-de-France	7507_7525	12	10	2	0
Ile-de-France	7509_7509	6	3	2	1
Ile-de-France	7516_7526	2	2	0	0
Ile-de-France	7701_7702	3	2	1	0
Ile-de-France	7801_7801	10	10	0	0
Ile-de-France	7803_7803	2	1	1	0
Ile-de-France	9201_9201	6	6	0	0
Ile-de-France	9203_9203	11	8	3	0
Ile-de-France	9204_9204	3	3	0	0
Ile-de-France	9205_9205	16	6	10	0
Ile-de-France	9213_9213	11	10	1	0
Ile-de-France	9301_9301	14	10	4	0
Ile-de-France	9305_9305	2	2	0	0
Ile-de-France	9402_9402	1	0	1	0
Ile-de-France	9404_9404	8	6	2	0
Ile-de-France	9506_9506	10	9	1	0
Ile-de-France	7505_7505	0	0	0	0
Ile-de-France	7511_7511	0	0	0	0
Ile-de-France	9303_9303	0	0	0	0
Ile-de-France	9304_7527	0	0	0	0
Martinique	9703_9703	1	0	1	0

Nouvelle région INSEE	Centre	Nombre de déclarations	Nombre d'effets indésirables	Nombre d'incidents	Nombre d'incidents et effets liés
Normandie	1401_1401	17	12	5	0
Normandie	7601_7601	7	7	0	0
Normandie	7602_7603	4	2	2	0
Normandie	7604_7604	5	2	3	0
Normandie	5001_5001	0	0	0	0
Nouvelle-Aquitaine	1701_1701	5	5	0	0
Nouvelle-Aquitaine	2402_2402	1	0	1	0
Nouvelle-Aquitaine	3302_3302	5	3	2	0
Nouvelle-Aquitaine	3303_3303	6	6	0	0
Nouvelle-Aquitaine	6403_6403	1	1	0	0
Nouvelle-Aquitaine	6405_6405	3	3	0	0
Nouvelle-Aquitaine	8601_8601	1	1	0	0
Nouvelle-Aquitaine	8703_8703	5	5	0	0
Occitanie	3001_3001	5	3	2	0
Occitanie	3101_3101	4	4	0	0
Occitanie	3102_3102	5	5	0	0
Occitanie	3105_3105	1	1	0	0
Occitanie	3401_3401	6	5	1	0
Occitanie	3404_3404	12	9	3	0
Occitanie	6602_6603	0	0	0	0
Pays de la Loire	4401_4401	8	8	0	0
Pays de la Loire	4402_4402	4	4	0	0
Pays de la Loire	4404_4404	1	1	0	0
Pays de la Loire	4405_4405	5	4	1	0
Pays de la Loire	4901_4901	11	9	2	0
Pays de la Loire	8502_8502	3	2	1	0
Pays de la Loire	7201_7201	0	0	0	0
Provence-Alpes-Côte d'Azur	0602_0608	4	4	0	0
Provence-Alpes-Côte d'Azur	1301_1301	9	6	3	0
Provence-Alpes-Côte d'Azur	1303_1303	13	9	3	1
Provence-Alpes-Côte d'Azur	1305_1305	30	28	2	0
Provence-Alpes-Côte d'Azur	1306_1306	3	3	0	0
Provence-Alpes-Côte d'Azur	8302_8305	1	0	1	0
Provence-Alpes-Côte d'Azur	8402_8402	6	6	0	0
Provence-Alpes-Côte d'Azur	0601_0601	0	0	0	0
Réunion	9704_9704	2	2	0	0
Réunion	9707_9707	5	4	1	0

2/ Nombre de déclarations par région et par laboratoire d'insémination artificielle en 2019

Nouvelle région INSEE	Centre	Nombre de déclarations	Nombre d'effets indésirables	Nombre d'incidents	Nombre d'incidents et effets liés
Auvergne-Rhône-Alpes	6905B	1	0	1	0
Grand-Est	0801B	2	2	0	0
Ile-de-France	7519B	2	0	2	0
Ile-de-France	7701B	1	0	1	0
Occitanie	3106B	1	1	0	0
Pays de la Loire	5301B	1	1	0	0

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

Protocole d'étude observationnelle sur les hémopéritoines

JUSTIFICATION DE L'ETUDE

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

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

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

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

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

POPULATION ET METHODE

I- Schéma d'étude

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

Pour les objectifs secondaires : étude observationnelle cas-témoin.

II-Population

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

Critères d'exclusion :

Cas : hémopéritoines légers ou modérés

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

Nombre de sujets

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

Pour une fréquence de 50% de SOPK dans les hémopéritoines, un nombre de sujets inclus de 150 cas et 300 témoins permet de mettre en évidence un Odds Ratio au moins égal à 2 pour un risque de première espèce de 0.05 et une puissance de 90%.

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

III- Recueil des données

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

Modalités de recueil :

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

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

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

IV-Analyse statistique :

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

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

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

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

Référence déclaration : - 2015 -

Nom et coordonnées du centre :

Nom et fonction de la personne ayant complété le questionnaire :

[C] = cas [T] = témoin

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

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

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

1- Données pré-ponction:

1.1 Age : [C] [T]

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

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

1.4 Données cliniques initiales

1.4.1 Conditions initiales:

1.4.1.1 Anomalies tubaires (trompes altérées / obturées / absentes / ligaturées) : ☐ Oui ☐ Non
[C] [T]

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

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

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

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

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

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

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

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

1.4.1.7 Autres, précisez : [C] [T]

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

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

1.4.2 Antécédents : [C] [T]

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

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

1.6 Stimulation :

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

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

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

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

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

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

Si oui, précisez le grade¹ :

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

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

Si oui, précisez (ou joindre) :

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

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

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

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

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

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

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

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

3- Post-ponction:

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

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

Thésaurus des incidents par étape de survenue

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

AMP-INE01.00	Etape du prélèvement* *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	Etape de préparation et de culture des gamètes, embryons et tissus germinaux	Exemples d'incidents pouvant survenir lors de cette étape:
AMP-INE02.01	Réception au laboratoire des gamètes, embryons et tissus germinaux	Bris de tubes, température non adaptée,...

AMP-INE02.02	Préparation des gamètes, embryons, tissus germinaux (hors congélation et décongélation)	Erreur de manipulation (chute de boîtes, oubli de boîtes, destruction de boîte), dommage causé aux gamètes, embryons ou tissus germinaux...
AMP-INE02.03	Culture des gamètes, embryons, tissus germinaux	Contamination environnementale d'un milieu de culture, d'une huile, altération ou anomalie de développement des gamètes, embryons ou tissus germinaux, ...
AMP-INE02.04	Conditionnement final des gamètes, embryons ou tissus germinaux avant utilisation ou conservation	Erreur ou défaut d'étiquetage, défaut de soudure de la paillette, ...
AMP-INE02.05	Congélation	Défaut de programmation du congélateur, défaut de matériel, erreur dans la descente en température, erreur dans l'utilisation des milieux de vitrification, problème de montage des embryons...
AMP-INE02.06	Décongélation	Erreur de date de décongélation, erreur du nombre de gamètes, embryons, tissus germinaux à décongeler, non-respect de la procédure de décongélation,...
AMP-INE02.99	Autre sous-étape	

AMP-INE03.00	Etape de conservation** ** On entend par « étape de conservation », l'étape allant de la conservation au transport des gamètes, embryons ou tissus germinaux congelés	Exemples d'incidents pouvant survenir lors de cette étape :
AMP-INE03.01	Conservation	Bris de paillette, perte de paillette, défaut de remplissage des cuves, absence de report d'alarme, défaut de matériel, défaut de maintenance, stockage inapproprié (stockage d'une paillette à risque viral dans une cuve sans risque viral identifié), évaporation de l'azote,...
AMP-INE03.02	Transport des gamètes, embryons, tissus germinaux congelés	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