

# Données AMP vigilance 2018

## Introduction

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

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

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

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

## Bilan des déclarations d'AMP vigilance

### I. Chiffres clés

Tableau TAMPV1. Evolution des chiffres clés relatifs à l'AMP vigilance (2014-2018)

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

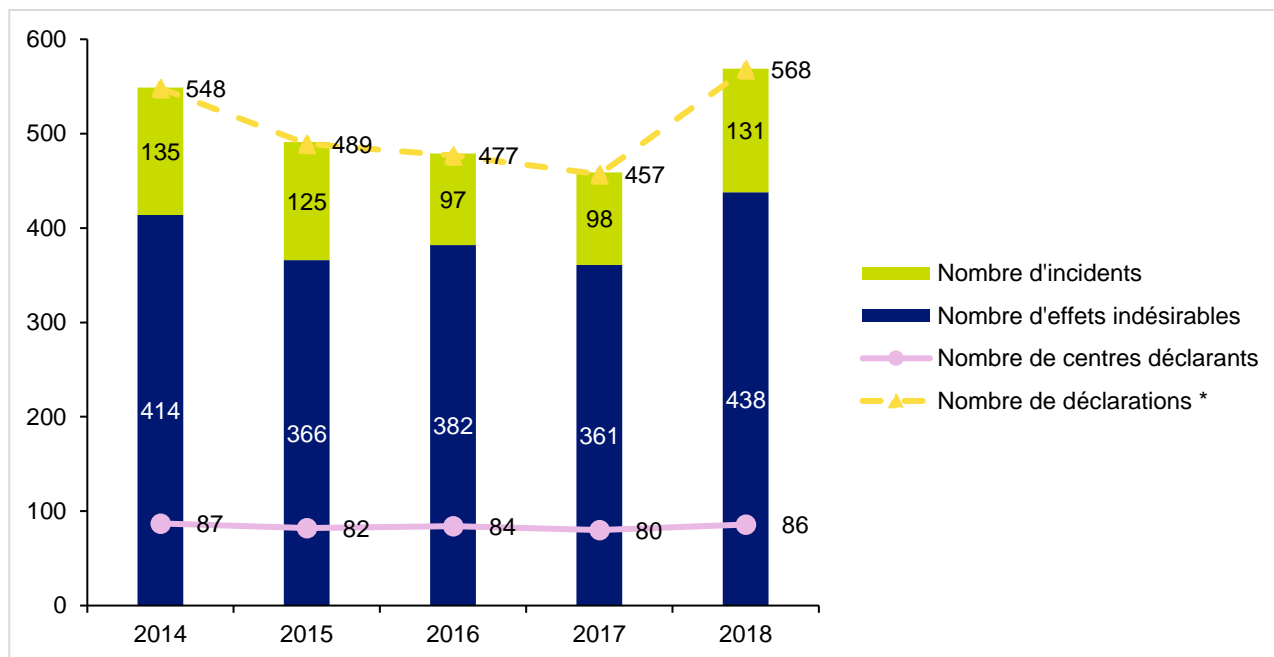
### II. Données générales

#### Evolution du nombre de déclarations

Entre le 1er janvier 2018 et le 31 décembre 2018, l'Agence de la biomédecine a reçu 568 déclarations<sup>1</sup> d'AMP vigilance provenant de 86 centres d'AMP (84 centres clinico-biologiques et 2 laboratoires d'insémination artificielle). L'évolution du nombre de déclarations d'AMP vigilance et du nombre de centres déclarants est présentée dans la figure AMPV1.

<sup>1</sup> La date de déclaration correspond à l'envoi de la Partie A de la fiche de déclaration (déclaration immédiate)

**Figure FAMPV1. Evolution du nombre de déclarations d'AMP vigilance et du nombre de centres déclarants de 2014 à 2018**



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

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

En 2018, les 568 déclarations d'AMP vigilance sont réparties en 438 effets indésirables et en 131 incidents. Ces 568 déclarations correspondaient à 569 événements indésirables car 1 déclaration concernait à la fois un incident et un effet indésirable liés. Il s'agissait de la survenue d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne associé à une erreur de déclenchement de l'ovulation.

Ce graphique met en évidence que la proportion d'effets indésirables par rapport aux incidents reste stable depuis 2014, avec environ 3/4 d'effets indésirables et 1/4 d'incidents.

### Déclaration par centre en 2018

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

En 2018, 20 centres clinico-biologiques n'ont pas effectué de déclaration en AMP vigilance, ce qui représente environ 19% des centres d'AMP. L'Agence de la biomédecine a mis en place un questionnaire afin de déterminer les facteurs participants à la mauvaise complétude de la déclaration (remplissage incomplet, non transmission de la partie B, pas de réponses aux échanges). L'exploitation de ce questionnaire est en cours au moment de la rédaction de ce rapport et fera l'objet d'un retour vers les centres au cas par cas pour les accompagner, le cas échéant, dans la démarche de déclaration et plus globalement de leur gestion des risques.

### Délai de déclaration

Concernant les délais de déclaration, le décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif à l'AMP vigilance prévoit que les Correspondants Locaux d'AMP Vigilance (CLA) déclarent les incidents et les effets indésirables sans délai à l'Agence de la biomédecine ce qui, en pratique, se traduit par un délai de déclaration

ne devant pas excéder 48 heures pour les événements graves. Or, le délai moyen entre la déclaration faite à l'Agence de la biomédecine en 2018 et la date de constatation de l'événement indésirable est bien supérieur avec une moyenne de 92 jours [0-1237<sup>2</sup>] ±127 jours et une médiane à 39 jours. Ce délai s'est allongé par rapport à l'année précédente (moyenne de 76 jours et médiane à 34 en 2017). En 2018, 27 événements indésirables ont été déclarés plus d'un an après la date de constatation de l'événement.

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

Par ailleurs, pour ces déclarations tardives, elles sont encore trop souvent adressées à l'Agence de la biomédecine en toute fin d'année voire lors des congés d'été lorsque les centres dressent leur bilan des non-conformités. Il est rappelé que les déclarations (partie A) doivent être réalisées avant de disposer des conclusions de l'enquête (partie B) et qu'un effort doit être mené localement pour que les délais réglementaires soient respectés.

La répartition et l'évolution du délai de déclaration depuis 2014 sont présentées dans le tableau AMPV2.

**Tableau TAMPV2. Répartition des événements indésirables selon le délai entre la constatation et la déclaration de l'événement**

Année de la déclaration	Délai*				Total
	≤ 1 mois**	] 1 mois - 6 mois]	] 6 mois - 12 mois]	≥ 12 mois	
2014	44,9%	46,9%	7,5%	0,7%	100% (548)
2015	54,8%	39,1%	4,5%	1,6%	100% (489)
2016	42,6%	42,3%	12,2%	2,9%	100% (477)
2017	48,4%	39,8%	9,4%	2,4%	100% (457)
2018	44,0%	39,3%	11,6%	4,8%	100% (568)

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

\*\* 31 jours

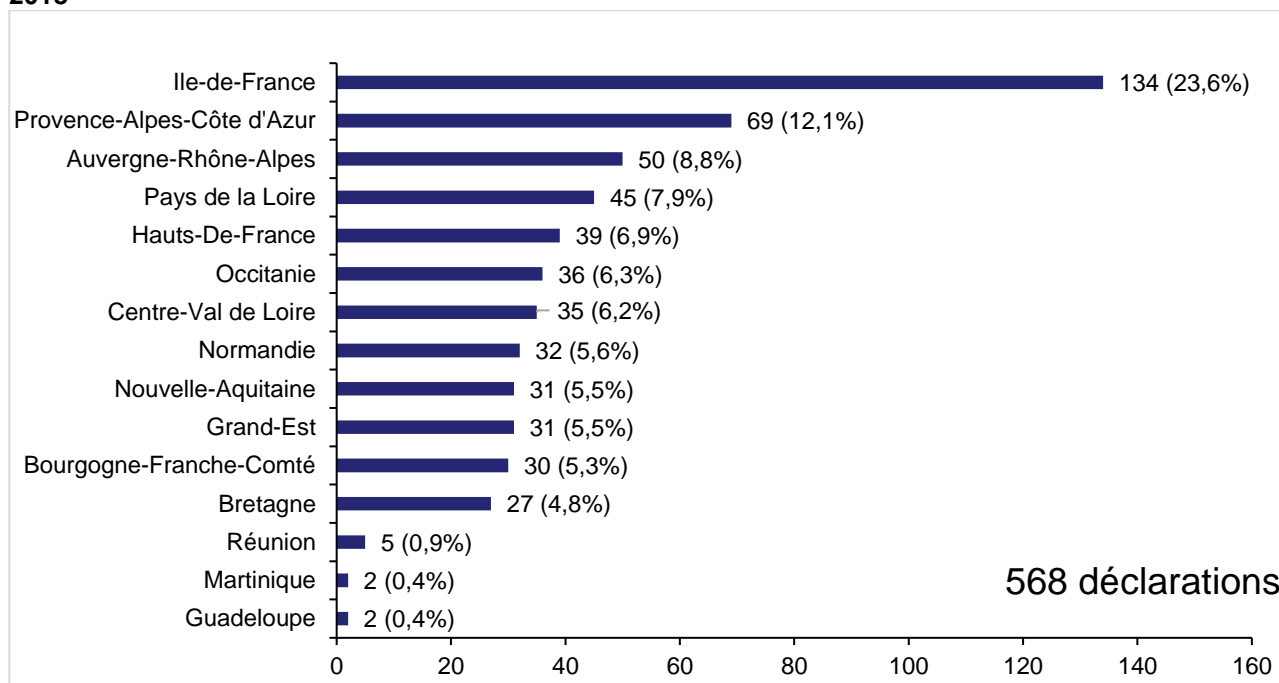
En moyenne, l'Agence de la biomédecine a reçu 47 déclarations par mois, avec deux pics de 74 déclarations en juillet et de 75 déclarations en décembre. En 2018, 44% ont été envoyées dans le mois qui suit la constatation de l'événement indésirable et près de 16% des déclarations ont été effectuées plus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

### Données régionales 2018

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

<sup>2</sup> Il s'agissait d'un défaut de la sonde CO2 entraînant un taux de CO2 atmosphérique incompatible avec un développement embryonnaire satisfaisant.

**Figure FAMPV2. Répartition des déclarations d'AMP vigilance par région (nouvelle région INSEE) en 2018**



En 2018, 86 centres d'AMP (84 centres clinico-biologiques d'AMP et 2 laboratoires d'IA) répartis dans les 12 régions métropolitaines et 3 DOM ont fait au moins une déclaration d'AMP vigilance. Le nombre de déclarations par région varie de 2 déclarations dans les DOM à 134 déclarations pour l'Ile de France. Il convient de noter que ces chiffres restent très faibles en regard de l'activité de ces centres.

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

### III. Effets indésirables

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

Comme chaque année, la plupart des déclarations d'effets indésirables (90%) concerne l'activité d'ICSI ou de FIV. Concernant l'activité d'insémination et comparativement au nombre important d'actes réalisés, il est très probable que cette activité fasse l'objet d'une sous notification. Les protocoles de stimulation des patientes suivies pour insémination présentent vraisemblablement moins d'effets secondaires car les doses utilisées sont moindres cependant l'absence de correspondant local d'AMP vigilance dans les cabinets libéraux participe à la sous-déclaration de ces effets quand ils surviennent. C'est pourquoi il est important de renforcer les liens entre les gynécologues de ville et les CLA des laboratoires d'AMP afin de favoriser la remontée d'événements indésirables.

L'évolution du nombre de déclarations d'effets indésirables selon les classes d'activité (AMP, Autoconservation, Don) est présentée dans le tableau AMPV3 ci-dessous.

**Tableau TAMPV3. Evolution du nombre de déclarations d'effets indésirables selon les classes d'activité (AMP, Autoconservation, Don)**

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

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

(b) Il s'agit des nouvelles autoconservations de tissus germinaux quelles qu'il soit (spermatozoïdes, ovocytes, tissus testiculaires et ovariens réalisées dans l'année (en nombre de patients)).

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

Activité d'AMP : en moyenne, au niveau national, si on rapporte le nombre d'effets indésirables déclarés à l'activité, on obtient un indicateur de 2,55 effets indésirables déclarés pour 1000 actes d'AMP en 2016, de 2,31‰ en 2017 et de 2,84‰ en 2018 (rapporté à l'activité de 2017).

Activité de préservation de la fertilité : En 2016, on observe 0,50 effets indésirables pour 1000 actes de préservation de la fertilité, 1,34 effets indésirables en 2017 et 0,40 effets indésirables pour 1000 actes de préservation de la fertilité en 2018.

Activité de don : en moyenne, au niveau national, si on rapporte au nombre de donneuses d'ovocytes les effets indésirables déclarés lors d'un don d'ovocytes, on obtient un indicateur de 0,5 effets indésirables pour 100 donneuses en 2016, de 0,35% en 2017 et de 0,17% en 2018. Il convient de rappeler que la survenue d'effets indésirables dans le cadre d'un don est d'autant moins acceptable que cet acte ne confère à la donneuse aucun bénéfice individuel direct.

### Répartition des effets indésirables selon le type d'effet indésirable

Comme en 2018, les effets indésirables ont été typés selon le thesaurus MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) (terminologie médicale utilisée, notamment, dans la codification des effets indésirables déclarés en pharmacovigilance). La terminologie MedDRA est constituée de différents niveaux de spécificité. Chaque effet indésirable déclaré en 2018 a été codé selon cette terminologie en choisissant un terme spécifique (PT ou LLT) et un terme plus général comme la « discipline médicale » (SOC). Un PT/LLT pouvant être rattaché à plusieurs SOC, il a été décidé, pour cette année, de prendre en compte le SOC le plus pertinent par rapport à la description figurant dans la déclaration, pour faciliter l'analyse des effets indésirables. Ce thesaurus a été implémenté dans AMP vigie et a été renseigné par l'Agence de la biomédecine.

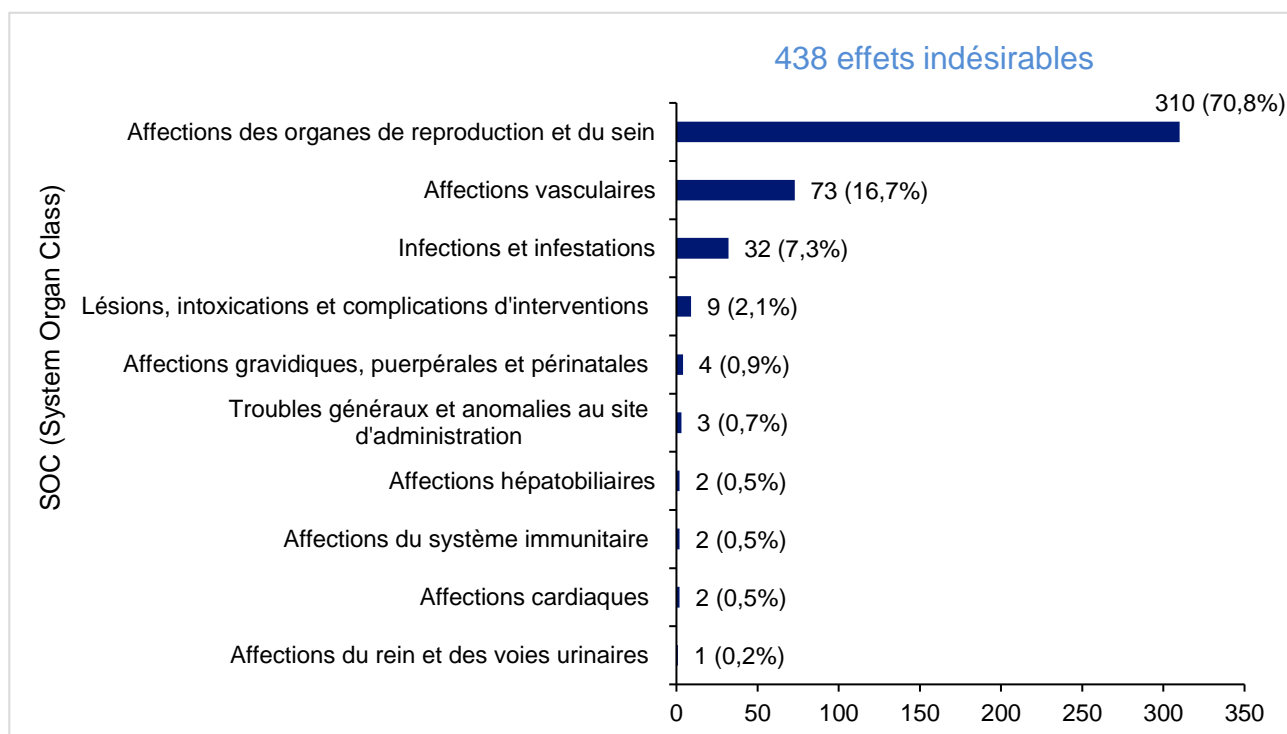
**Répartition des effets indésirables selon les grandes catégories médicales (SOCs)**

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

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

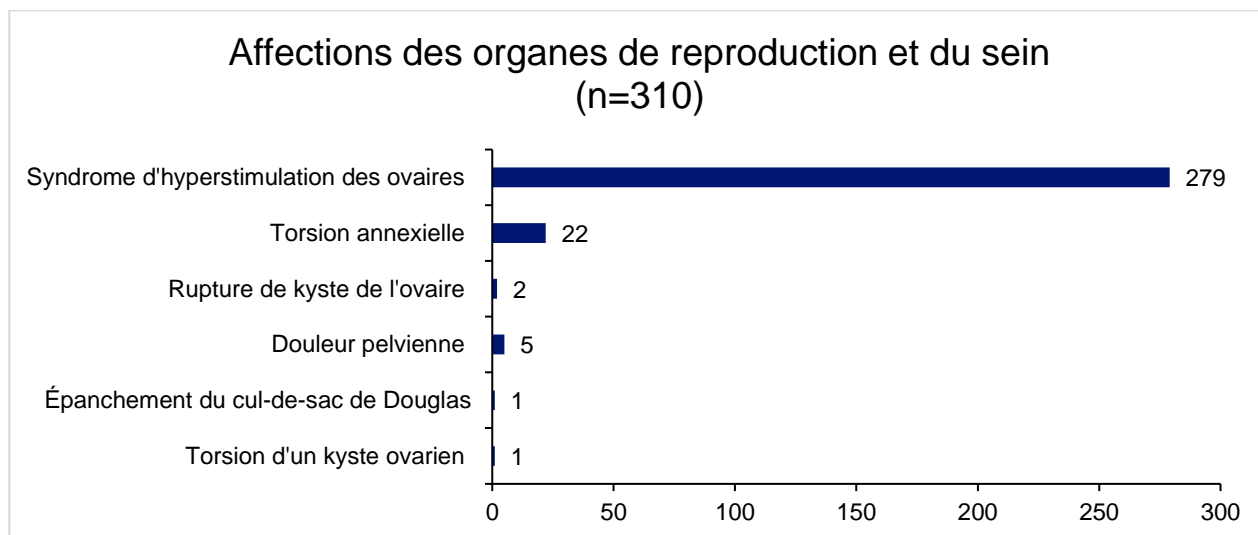
Il convient de noter que cette répartition est identique à celle observée en 2017.

**Figure FAMPV3. Répartition des effets indésirables en 2018 selon les grandes catégories médicales (SOCs)**



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

**Figure FAMPV4. Répartition des effets indésirables relatifs aux affections des organes de reproduction et du sein en 2018**

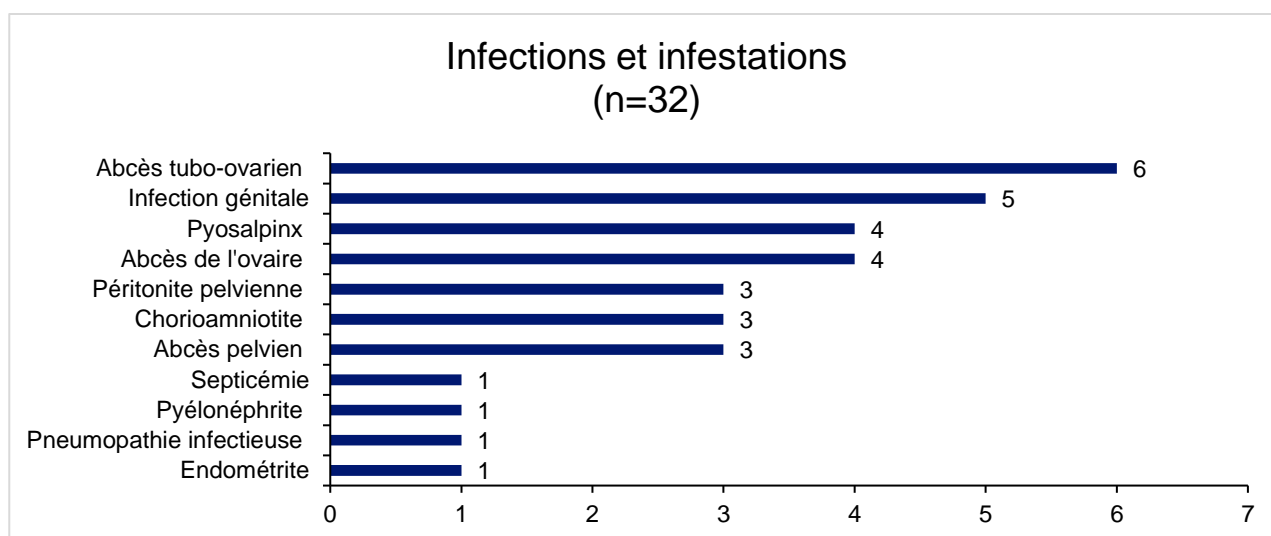


Les effets indésirables relatifs aux organes de la reproduction sont principalement les syndromes d'hyperstimulation ovarienne (SHSO) et les torsions d'annexe qui représentent respectivement 90% (279/310) et 7% (22/310) des déclarations. Il convient de noter que 2 des 22 torsions d'annexe sont associées à un SHSO. On observe une augmentation de la proportion des HSO en 2018 par rapport à 2017 (61% de HSO).

La part importante de ces déclarations a motivé, en 2012, la mise en ligne d'un outil d'évaluation des pratiques professionnelles par l'Agence de la biomédecine. A ce jour, cet outil qui était accessible en ligne n'est plus opérationnel et tous les documents qui y étaient disponibles seront consultables sur le site de l'Agence de la biomédecine. L'objectif de l'outil est de permettre aux professionnels de mieux identifier les facteurs de risques de leur patientèle afin de prévenir la survenue de ces SHSO.

Répartition des effets indésirables relatifs aux infections et infestations

**Figure FAMPV5. Répartition des effets indésirables relatifs aux infections et infestations en 2018**





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

#### Abcès tubo ovariens

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

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

#### Abcès de l'ovaire

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

#### Chorioamniotites

Trois chorioamniotites ont été déclarées en 2018.

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

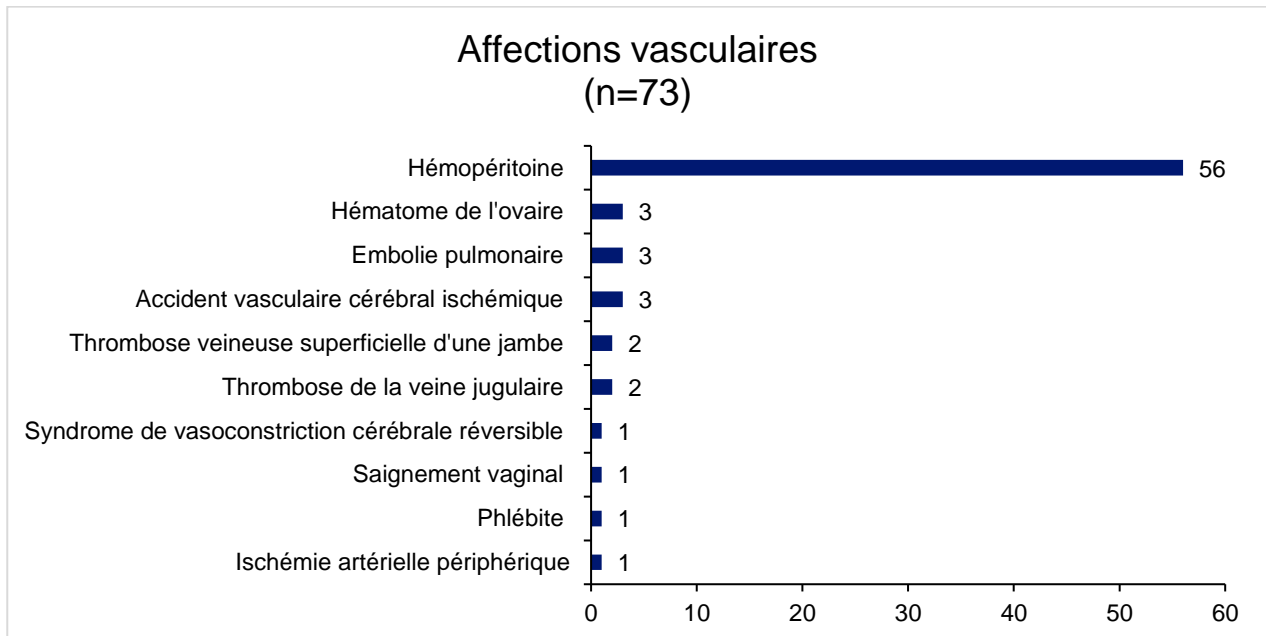
#### Infections pelviennes

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

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

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

**Figure FAMPV6. Répartition des effets indésirables relatifs aux affections vasculaires en 2018**



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

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

Ces 12 cas sont répartis en :

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

En 2016, la récurrence de ce type d'accidents cardio-vasculaires a conduit à la rédaction d'un focus spécifique dans la lettre d'information « AMP Vigilance'infos » de décembre 2016. Déjà en 2013 un guide relatif à la prévention et à la prise en charge des thromboses artérielles et veineuses dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (AMP) avait été publié par l'Agence suite à la survenue de nombreuses déclarations.

#### Thrombose veineuse des MI et embolie pulmonaire

- Parmi ces événements thromboemboliques, il convient de noter le **décès brutal à son domicile d'une patiente pour laquelle le diagnostic d'embolie pulmonaire** bilatérale massive a été posé. La patiente n'avait a priori pas présenté de syndrome d'hyperstimulation ovarienne et n'avait pas d'autres facteurs de risques thromboemboliques veineux. Sa première grossesse (via une AMP également) trois ans auparavant s'était parfaitement déroulée. Le même protocole avait été suivi pour cette deuxième grossesse. A ce jour, l'imputabilité de cet événement à la prise en charge en AMP n'est pas établie de façon certaine ; les résultats définitifs du rapport d'autopsie n'ayant pas été transmis aux équipes impliquées.

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

#### Accidents vasculaires cérébraux

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

#### Hématomes ovariens et saignements vaginaux

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

#### Autres effets indésirables

Le détail des autres effets indésirables moins fréquents est représenté dans le tableau TAMPV4.

**Tableaux TAMPV4. Répartition des autres effets indésirables**

MEDDRA_SOC	MEDDRA_PT_LLT	Nombre de déclarations
Affections cardiaques	Réaction vagale	2
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention d'urine aiguë	1
Affections du système immunitaire	Allergie médicamenteuse	2
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	Grossesse de quadruplés	1
	Grossesse extra-utérine	1
	Eclampsie	2
Affections hépatobiliaires	Dysfonctionnement hépatique transitoire	1
	Hépatite aiguë	1
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Hématome du scrotum	1
	Lésion traumatique du plexus brachial	1

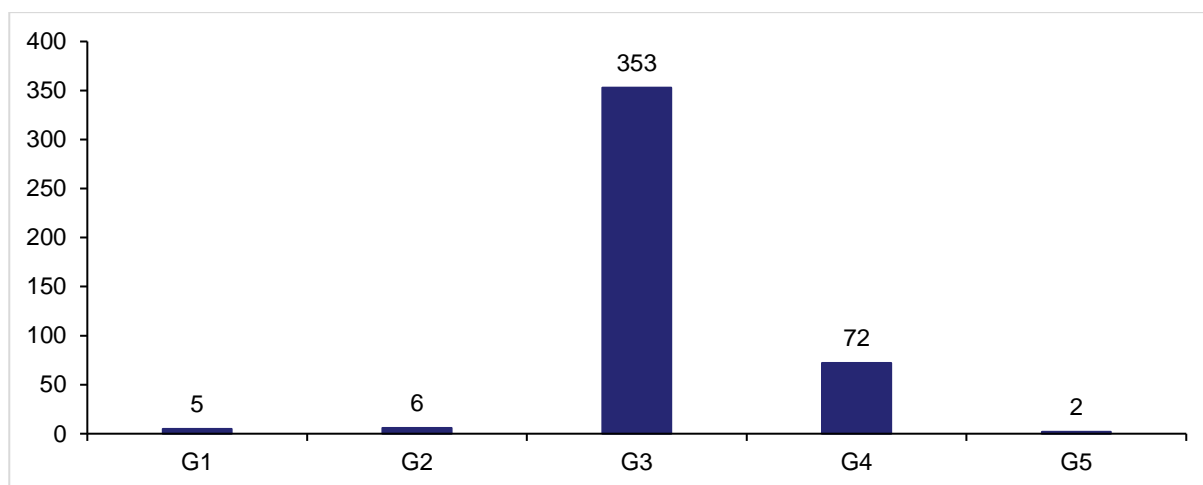
	Plaie du cul de sac de douglas	1
	Plaie vaginale	1
	Thrombose au site de perfusion	1
	Plaie vésicale	4
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Aggravation d'un trouble existant	1
	Intolérance médicamenteuse	1
	Réaction inflammatoire	1

### Gravité / Conséquences

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

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

**Figure FAMPV7. Nombre de déclarations par niveau de gravité (G1 à G5) en 2018**



En 2018, les effets indésirables graves (gravité G3 et au-delà) représentent 97,5% (n=427) des effets rapportés.

Un effet indésirable est considéré comme grave s'il est susceptible d'entraîner la mort ou de mettre la vie en danger, d'entraîner une invalidité ou une incapacité, de provoquer ou de prolonger une hospitalisation ou tout autre état morbide ou susceptible de se reproduire chez un ou plusieurs donneurs ou personnes qui ont recours à l'AMP ou personnes qui en sont issues. Cette proportion importante d'effets indésirables graves est directement liée au nombre important d'HSO avec hospitalisation qui sont déclarées et cotées avec une gravité G3.

Le type de conséquences pour les 438 effets indésirables observés chez le patient est présenté au tableau TAMPV5.

**Tableau TAMPV5. Conséquences des effets indésirables chez les patients concernés (2018)**

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

On constate que 92% des EI déclarés ont entraîné une hospitalisation. Cette information n'a pas été transmise pour 5% des déclarations. Parmi les EI ayant nécessité une hospitalisation, environ 5% (21/438) ont été déclarés comme pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Les durées d'hospitalisation en fonction du type d'effet indésirable sont présentées dans le tableau TAMPV6.

**Tableau TAMPV6. Durée d'hospitalisation (jours) selon le type d'effet indésirable en 2018**

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

Réaction inflammatoire	1	3	0	3
Saignement vaginal	1	1	0	1
Septicémie	1	4	0	4
Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible	1	12	0	12
<b>Total</b>	<b>403</b>			

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

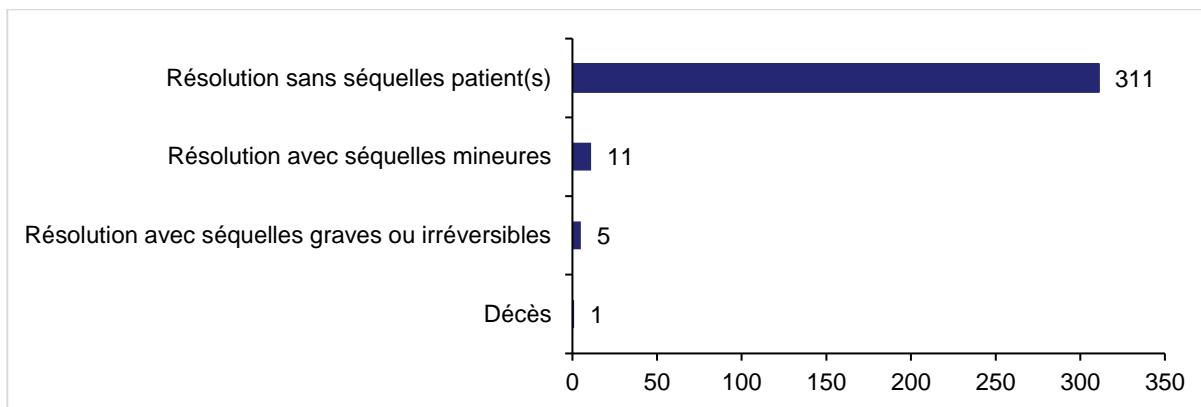
Parmi les 403 effets indésirables ayant entraînés une hospitalisation, la durée d'hospitalisation a été renseignée pour 367 déclarations. Pour l'ensemble des effets indésirables, la durée moyenne d'hospitalisation a été d'environ 5 jours avec une médiane à 4 jours.

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

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

L'évolution clinique finale des effets indésirables est présentée dans la figure FAMPV8.

**Figure FAMPV8. Evolution clinique finale des effets indésirables en 2018**



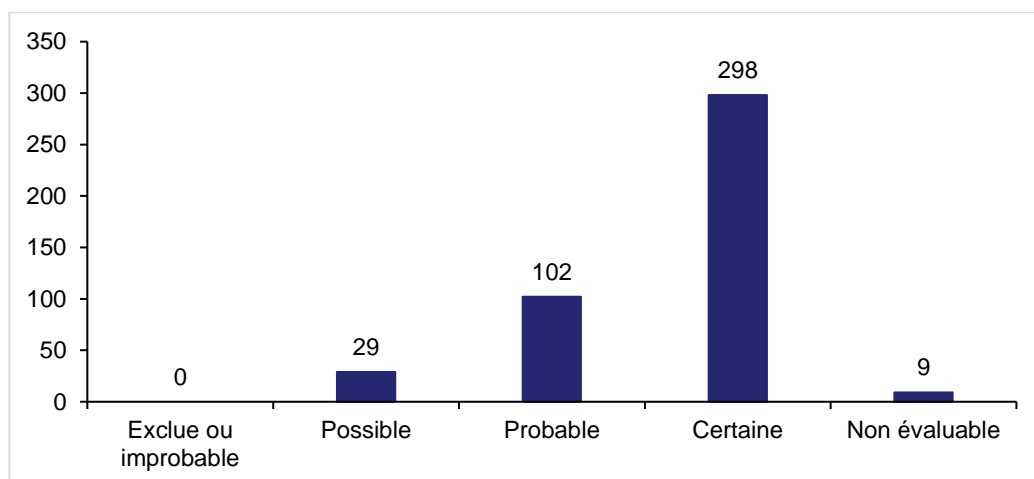
En 2018, pour 75% des déclarations, l'information concernant l'évolution clinique a été renseignée (328/438). En faisant l'hypothèse que les données non renseignées (n=110) signifient qu'il n'y a pas eu de séquelles, l'évolution a été favorable pour 96% des déclarations. Par ailleurs, 11 patientes ont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

### Imputabilité

Dans la fiche de déclaration d'AMP vigilance, le déclarant doit évaluer l'imputabilité de l'effet indésirable selon une échelle proposée par l'Agence de la biomédecine. Il s'agit d'une estimation individuelle, pour une déclaration donnée, du lien entre le processus d'AMP et l'effet indésirable. L'ensemble des étapes du processus d'AMP, la qualité et la sécurité des gamètes, embryons ou tissus germinaux ainsi que leur environnement doit être pris en compte. Il peut y avoir une différence entre le niveau d'imputabilité établi lors de la survenue de l'événement indésirable et celui retenu après investigation du cas. Il s'agit donc d'une

estimation initiale qui est réévaluée et modifiée si besoin par le CLA dans la partie B de la fiche de déclaration. Après réception de chaque déclaration, l'Agence de la biomédecine réévalue le niveau d'imputabilité pour s'assurer d'une utilisation cohérente de l'échelle ou attribue une imputabilité à cet événement si cela n'a pas déjà été fait par le déclarant.

**Figure FAMPV9. Répartition des effets indésirables selon le niveau d'imputabilité lié aux activités d'AMP en 2018**



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

Il convient de souligner que les effets indésirables qui ont d'emblée, avant toute investigation, une imputabilité exclue, c'est-à-dire pour lesquels il n'y a pas de lien de causalité entre l'effet indésirable et l'AMP ne devraient pas être déclarés en AMP vigilance.

### Actions entreprises par le centre

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

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

### Événement donneur

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

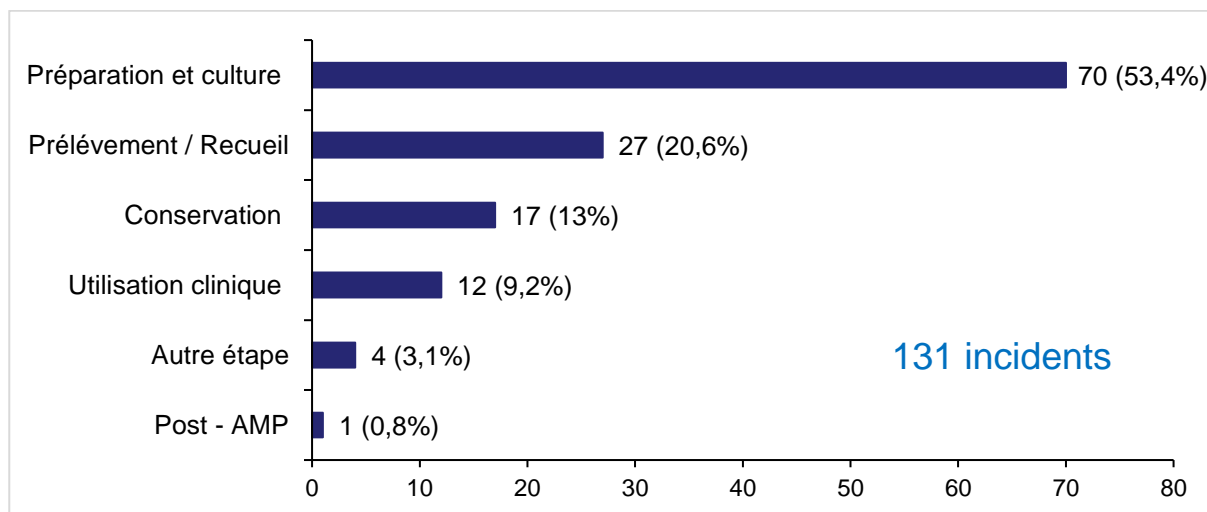
Le taux d'effets indésirables chez les donneuses d'ovocytes observé en 2018 rapporté à l'activité 2017 est de 0,17%, ce qui reste comparable aux données de la littérature scientifique.

## IV. Incidents

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

### Répartition des incidents par étape du processus

**Figure FAMPV10. Répartition des incidents par étape de survenue (2018)**



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

En 2018, les incidents survenant lors de la préparation et de la culture représentent une part un peu plus importante des déclarations d'incidents qu'en 2017 (45% en 2017 vs 53% en 2018) et l'étape de Prélèvement / Recueil une part un peu moins importante (23% en 2017 vs 20% en 2018). Concernant l'étape « Utilisation clinique », on observe une baisse du nombre de déclarations qui représente en 2018 que 9,2% des incidents (versus 17,3% en 2017).

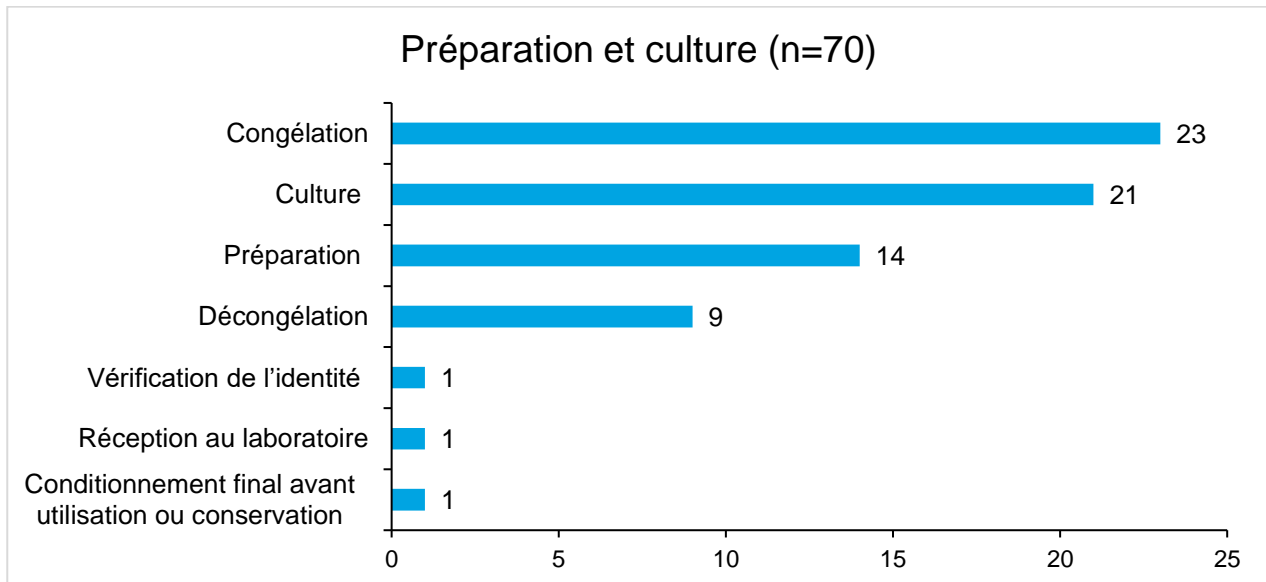
Une analyse plus détaillée est présentée par la suite dans les figures FAMPV11 à FAMPV15.



## Répartition des incidents par sous-étape du processus

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

**Figure FAMPV11. Répartition des incidents pour l'étape de préparation et de culture**



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

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

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

A l'étape de **préparation des gamètes, embryons, tissus germinaux** (n=14), il s'agit essentiellement de maladroites lors de manipulations de type chutes ou destructions accidentelles de boîtes de culture (ex : boîte de culture jetée par erreur, oubli d'injection d'une boîte d'ovocytes) ou liées à un environnement/matériel particulier (ex : choc contre la loupe sous la hotte) ou à des difficultés techniques de manipulation (ex : perte d'embryons suite à la présence de nombreuses bulles d'air dans la goutte). D'autres déclarations ont concerné par exemple l'utilisation de sérum physiologique à la place d'eau stérile lors de la préparation de la boîte d'ICSI pour le test de gonflement hypo-osmotique ou la contamination manuportée d'un milieu de lavage spermatique.

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

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

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

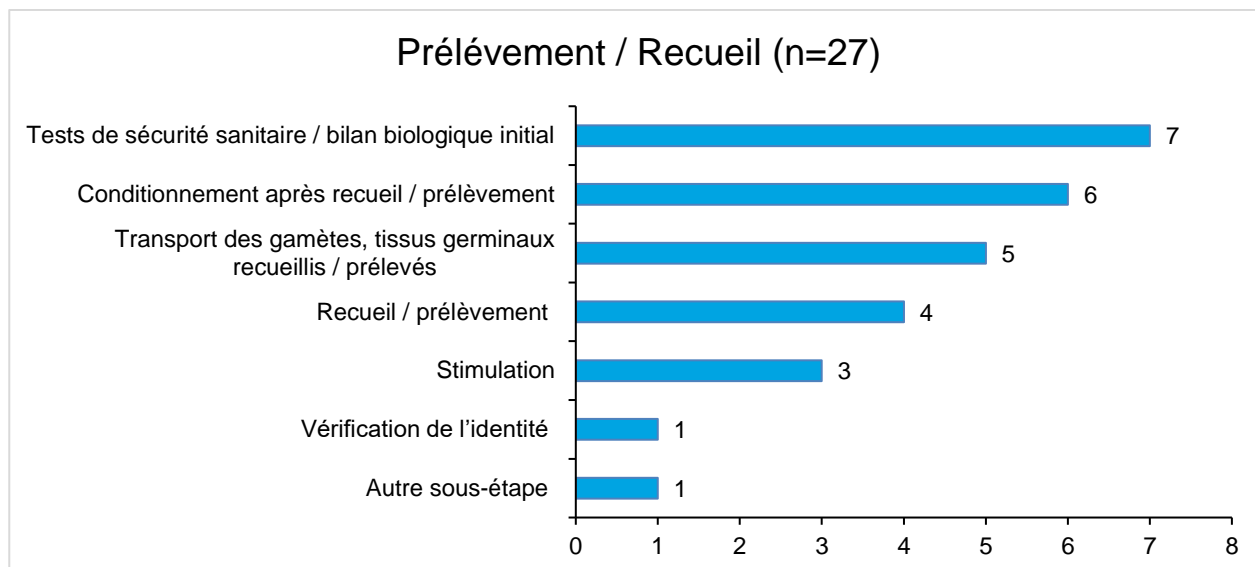
**L'étape de congélation** concerne plus de 30% des incidents de préparation (n=23), c'est-à-dire 2 fois plus qu'en 2017. Il s'agit, par exemple, du type d'incidents suivants :

- Erreur d'embryon à congeler : inversion entre le numéro d'embryon et le numéro de boîte, erreur sur l'embryon à transférer entre deux puits pour un même couple, inversion d'embryons à congeler entre 2 couples ;
- Boîtes d'embryons jetées par erreur : oubli de vérification du nombre d'embryons à congeler, information sur le nombre d'embryons à congeler non vue car écrit sur le verso de la feuille de paillasse ;
- Congélation dans une même paillette de 2 embryons au lieu d'un seul ;
- Erreur dans le registre du nombre de paillettes conservées ;
- Erreur de réactif pour le milieu de congélation : utilisation d'un kit de dévitrification au lieu du kit de vitrification ;
- Possible défaut matériel : stripper défectueux, arrêt de descente en température lors d'une congélation lente d'embryons en lien avec la formation d'un cristal de glace ou arrêt de la mise en pression de la pompe.

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

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

Figure FAMPV12. Répartition des incidents pour l'étape de prélèvement et recueil



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

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

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

Parmi ces déclarations, un cas concernait la découverte d'une sérologie Hépatite C positive après un prélèvement chirurgical de sperme. La veille du geste, lors de la validation du dossier, l'équipe d'AMP avait constaté l'absence des sérologies et avait proposé leur réalisation le jour même. Le patient avait refusé et affirmé que celles-ci avaient été réalisées dans son laboratoire de ville. Les résultats ont été réceptionnés en cours d'intervention et l'équipe a découvert que les sérologies réalisées n'étaient pas celles demandées et obligatoires pour le prélèvement. Finalement, alors que le prélèvement est en cours, les tests ont été refaits et traités en urgence. Le prélèvement de spermatozoïdes a été techniqué et mis en quarantaine. Il s'est avéré que le patient présentait une sérologie positive pour l'hépatite C.

Dans les suites de cet évènement, le centre d'AMP a revu la procédure de prise en charge des patients en indiquant que l'ensemble des résultats devait être connu (résultats écrits et validés) avant la réalisation des actes d'AMP, conformément aux règles de bonnes pratiques en AMP.

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

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

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

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

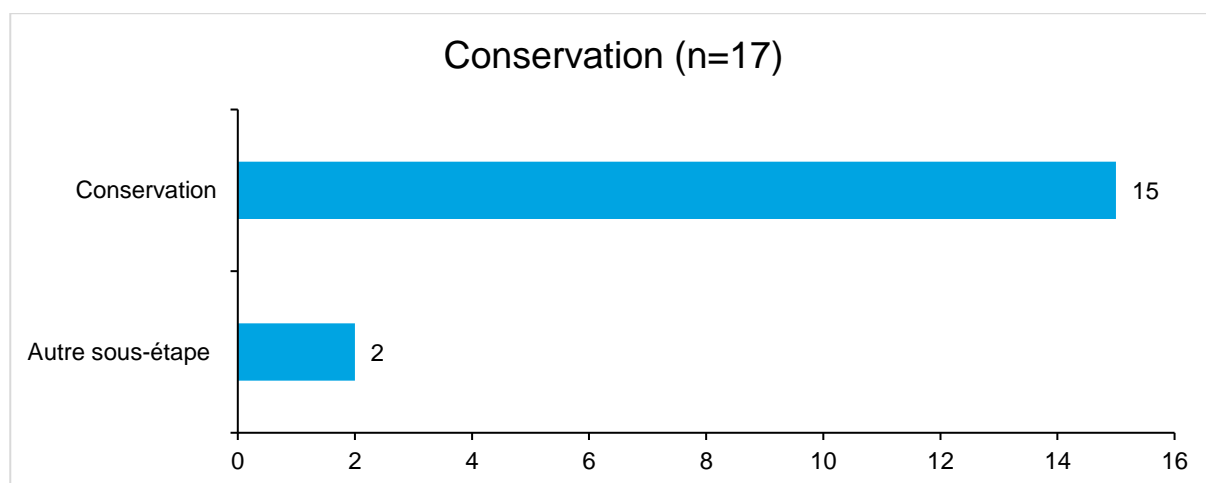
A l'étape du **transport**, 5 incidents ont été déclarés. Il s'agit pour 3 d'entre eux d'incidents impliquant la valise thermostatée de transport entre le bloc opératoire et le laboratoire :

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

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

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

**Figure FAMPV13. Répartition des incidents pour l'étape de conservation**



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

Il s'agit principalement d'incidents concernant la gestion des paillettes cryoconservées et notamment la destruction de paillettes d'autoconservation de sperme alors que le patient avait stipulé le maintien de la conservation (informations discordantes entre les dossiers papier et informatique), de paillettes non retrouvées

dans la cuve ou cassées au fond de la cuve, de paillettes tombées par terre au moment du rangement en cuve (désolidarisation de la pince en deux), de paillettes d'embryons retrouvées décongelées au sol.

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

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

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

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

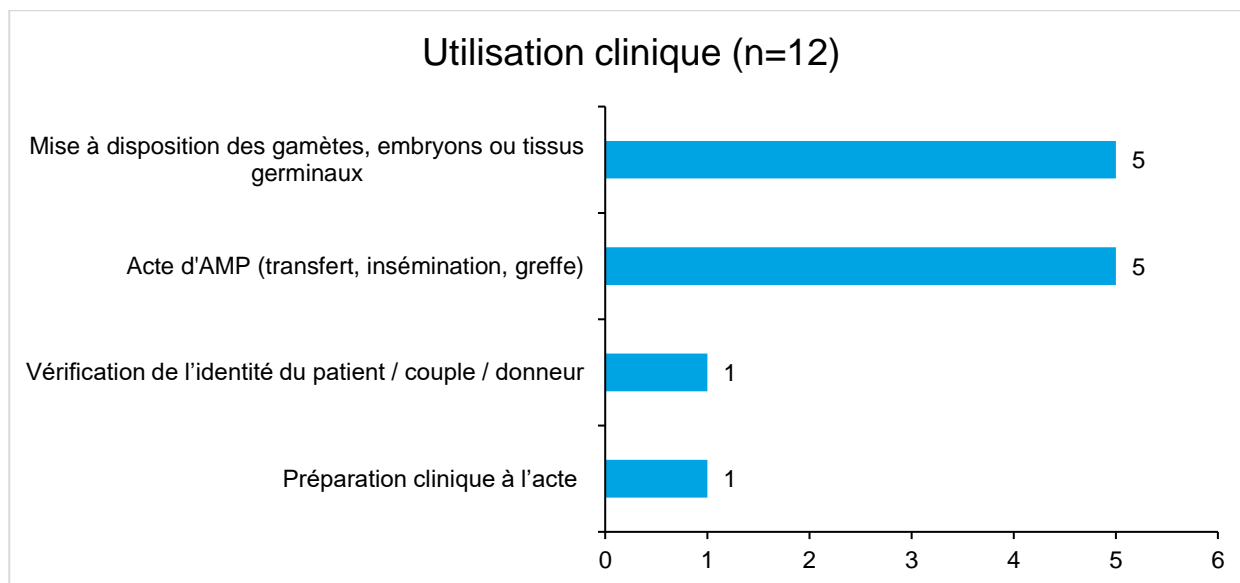
Une autre déclaration a fait état de la découverte d'une cuve retrouvée vide d'azote et contenant des paillettes de spermatozoïdes et d'ovocytes dans le cadre de la préservation de la fertilité (environ 500 patients). La cuve avait-été remplie 3 jours auparavant (selon la procédure habituelle). Il n'a été reporté aucune alarme, ni signe d'alerte avant la constatation de cet incident. Des mesures de transfert de ces échantillons ont immédiatement été prises afin de tenter de les récupérer. Des tests de viabilité ont pu être réalisés sur 5 prélèvements de spermatozoïdes et en moyenne ils ont retrouvé une mobilité à 1% [0-5] et une vitalité à 2,4% [0-6]. La cuve a été envoyée en expertise, les conclusions n'ont pas encore été reçues.

Le centre a mis en place de nombreuses mesures correctives :

- Augmentation du nombre de cuves et renouvellement du parc des cuves,
- Achat d'un système de surveillance en continu pour chaque cuve (détection de niveau haut et bas) avec report d'alarme,
- Création d'une deuxième salle de cryoconservation,
- Mise en place d'une astreinte spécifique médicale et technique,
- Dédoublage systématique des échantillons cryoconservés.

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

Figure FAMPV14. Répartition des incidents pour l'étape d'utilisation clinique



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

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

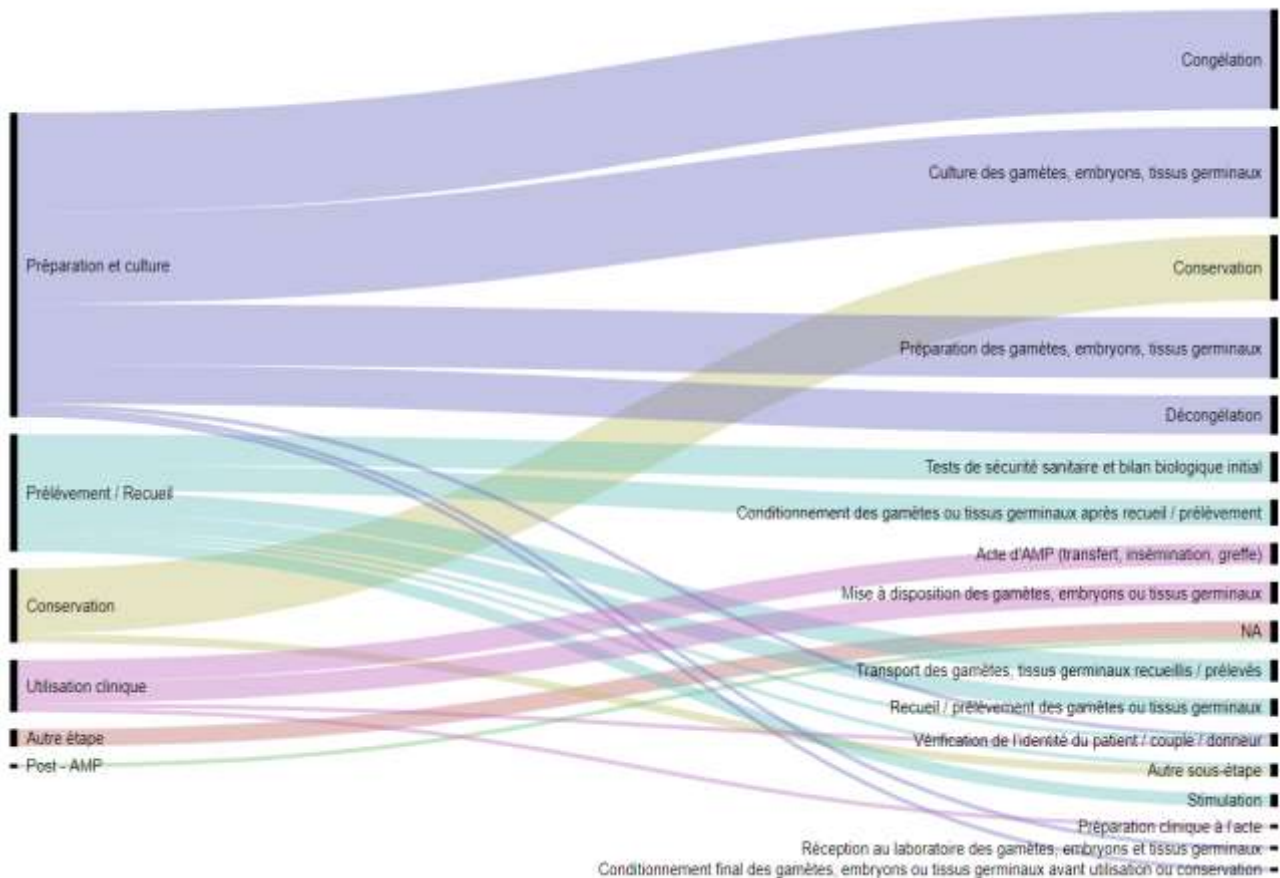
Une déclaration a signalé une augmentation du délai d'utilisation d'un embryon issu de DPI dans un contexte de transfert difficile ; le premier embryon paraissant finalement de qualité moindre, un autre embryon sain a été transféré. Une étude est en cours pour utiliser un chronomètre à chaque transfert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

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

La figure FAMPV15 permet de visualiser à gauche les étapes du processus d'AMP et à droite les sous-étapes. L'épaisseur de la bande est proportionnelle au nombre d'incidents survenus à chaque étape.

**Figure FAMPV15. Répartition des incidents selon l'étape et la sous-étape de survenue (2018)**

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



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

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

### Répartition des incidents par cause

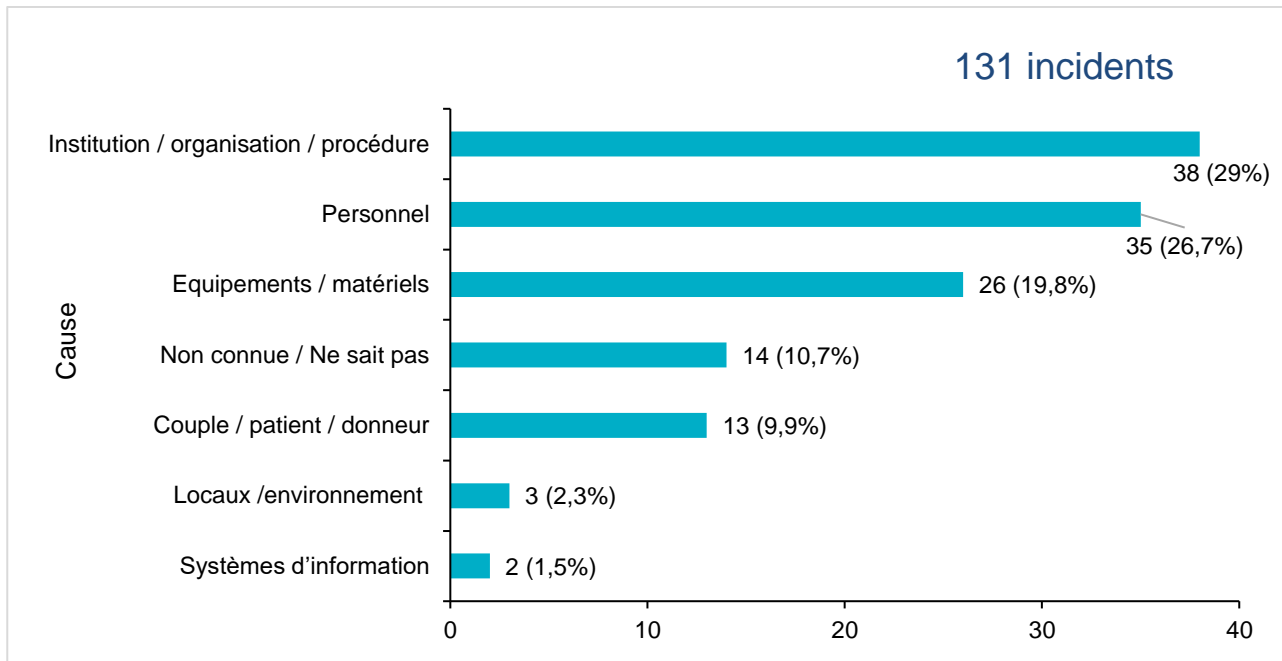
Un thesaurus des causes a été mis en place en 2017. Nous avons identifié 6 causes possibles à l'origine des incidents :

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

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

La répartition des incidents déclarés en 2018 selon la cause de survenue est représentée à la figure FAMPV16.

**Figure FAMPV16. Répartition des incidents selon la cause de survenue (2018)**



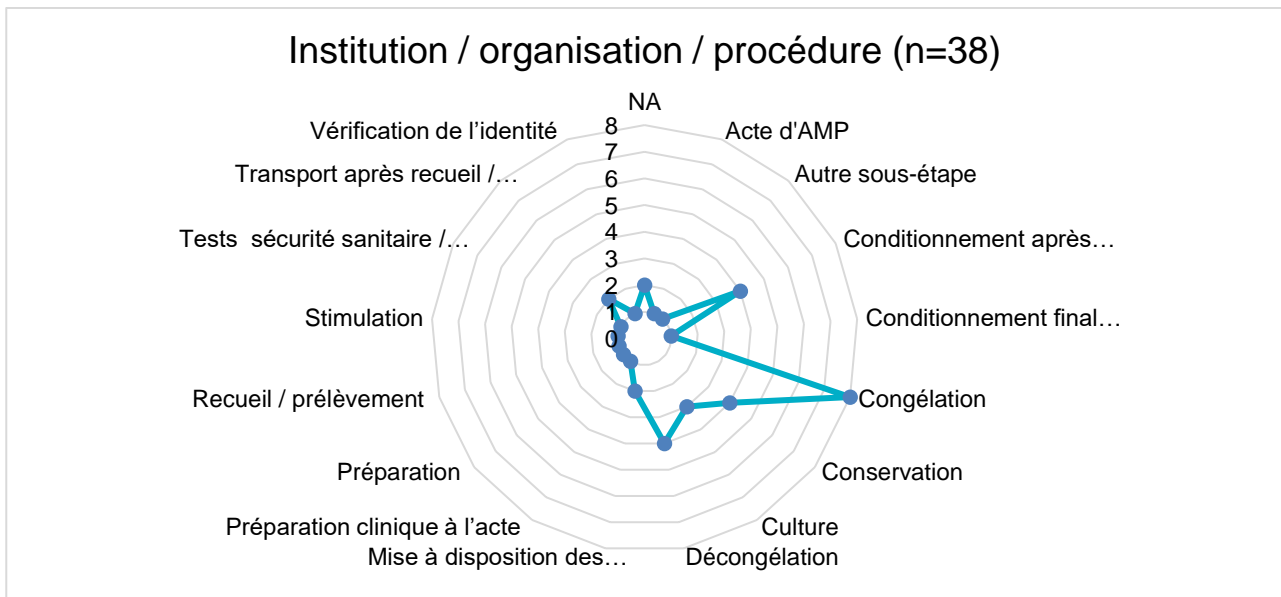
On constate que ces incidents sont principalement reliés à un défaut d'organisation / procédure (29%), au personnel (maladresse, difficulté ou erreur liée à la gestuelle technique) (26,7%) et au matériel / équipement défectueux (19,8%).

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

En 2018, les incidents ayant pour cause un dysfonctionnement dans l'organisation ou un défaut de procédure surviennent essentiellement sur les activités de congélation, de décongélation, de conservation et de conditionnement (cf. Figure AMPV17).

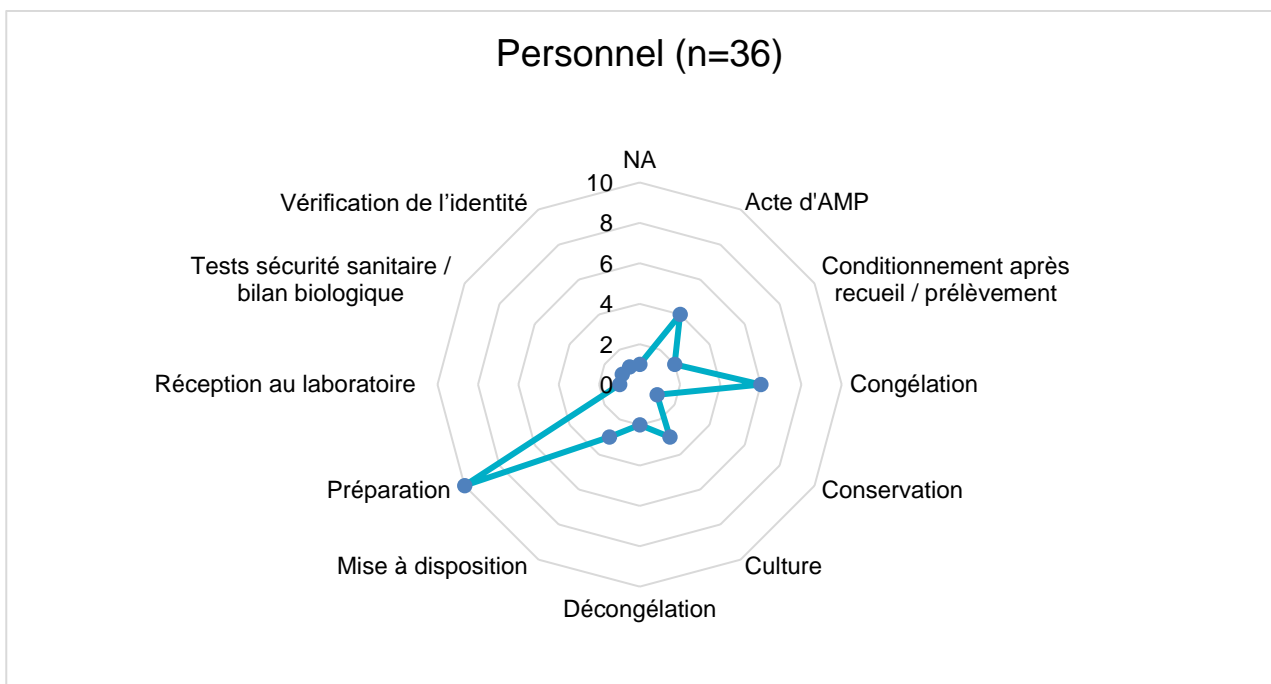


**Figure AMPV17. Répartition des incidents relatifs à l'organisation / procédures selon les étapes du processus**



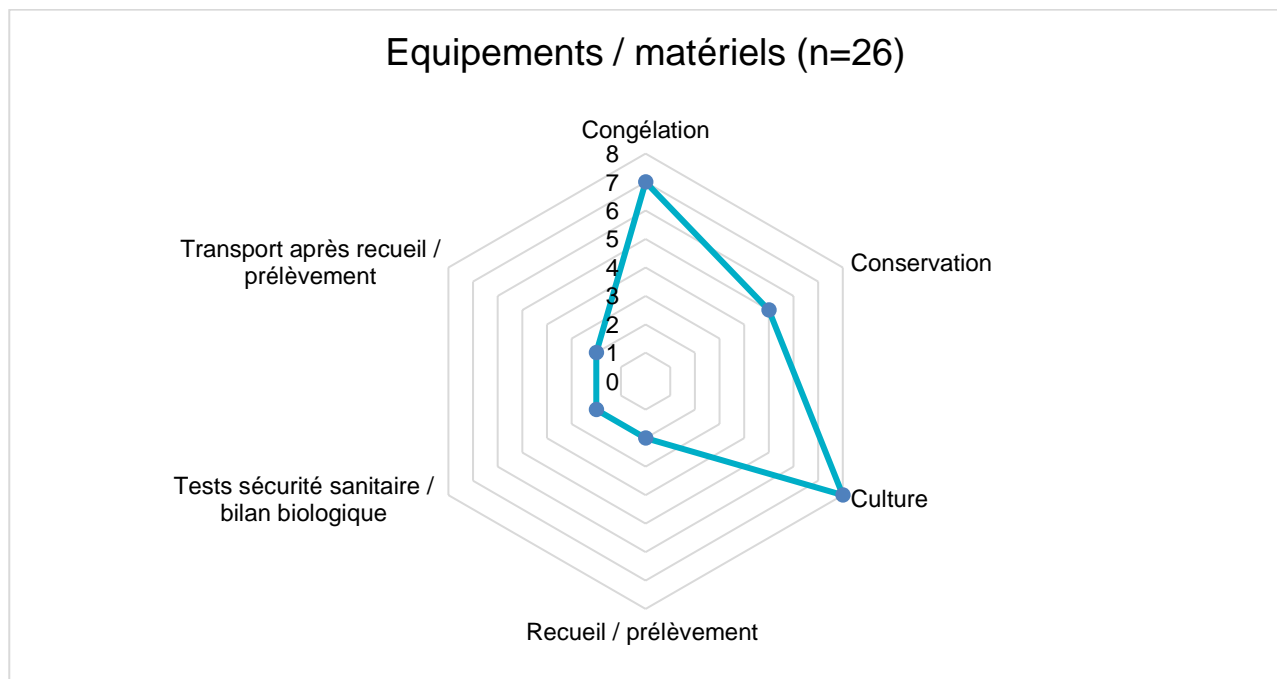
En 2018, les erreurs ou accidents liés au personnel concernent principalement la préparation des gamètes, la congélation et l'acte d'AMP (ponction, transfert, insémination). Il s'agit d'étapes pour lesquelles il y a de nombreuses manipulations par l'humain. Ces accidents peuvent s'expliquer par une technicité accrue des méthodes de préparation des gamètes ou embryons augmentant les risques, par des maladresses du personnel parfois en relation avec une surcharge d'activité et d'un défaut de procédure mais également par une meilleure notification de ces événements. Dans la très forte majorité des cas, il s'agit d'incidents isolés et le plus souvent multifactoriels (cf. Figure AMPV18).

**Figure FAMPV18. Répartition des incidents relatifs au personnel selon les étapes du processus**



Les causes « Equipements / Matériels » se retrouvent essentiellement au moment des étapes de la culture et de la congélation des gamètes et embryons. Ces étapes font intervenir des équipements, des incubateurs, des récipients cryogéniques, qui s'avèrent parfois vétustes ou insuffisamment sécurisés (cf. Figure AMPV19).

**Figure FAMPV19. Répartition des incidents relatifs à des équipements / matériels défectueux selon les étapes du processus**



### Erreurs d'identification / erreurs d'attribution

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

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

### Conséquences

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

### Actions entreprises par le centre

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

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

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

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

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

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

***Pour plus d'informations et de détails sur les déclarations, le rapport annuel d'AMP vigilance 2018 adressé au ministre en charge de la santé est téléchargeable à partir de juillet 2019 sur le site de l'Agence de la biomédecine (<https://www.agence-biomedecine.fr/AMPVigilance>)***