

Rapport annuel 2020 sur le dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation

RAPPORT D'AMP VIGILANCE

2020

Direction générale médicale et scientifique

La rédaction du rapport est coordonnée par Stéphanie Dieterlé pour le

Pôle sécurité qualité

Cyril Astrugue, Gaëlle Lemardeley, Marina Roche
Assistante du pôle Sylvie Gob

Avec la contribution

Pôle qualité des données

Direction procréation embryologie génétique humaines

| | |
|--|-----------|
| I. INTRODUCTION | 5 |
| II. CHIFFRES CLES D'ACTIVITES..... | 6 |
| III. METHODOLOGIE | 7 |
| IV. AMP VIGILANCE ET COVID | 7 |
| IV.1 Les incidents..... | 8 |
| IV.1.1 Les incidents COVID dans le champ de l'AMP vigilance..... | 8 |
| IV.1.2 Les événements COVID hors champ de l'AMP vigilance..... | 9 |
| IV.2 Les effets indésirables..... | 12 |
| V. BILAN DES DECLARATIONS D'AMP VIGILANCE | 13 |
| V.1 Données générales..... | 13 |
| V.1.1 Evolution du nombre de déclarations..... | 13 |
| V.1.2 L'AMP vigilance au sein des établissements..... | 14 |
| V.1.3 Délai de déclaration | 14 |
| V.1.4. Les déclarations hors champ | 15 |
| V.2 Les effets indésirables..... | 16 |
| V.2.1 Chiffres clés | 16 |
| V.2.2 Typage des effets indésirables | 17 |
| V.2.3 Répartition des effets indésirables par discipline médicale | 18 |
| V.2.4 Evénements donneur/donneuse | 27 |
| V.2.5 Evénements enfants issus d'une AMP | 28 |
| V.2.6 Gravité et conséquences | 29 |
| V.2.7 Imputabilité..... | 31 |
| V.2.8 Actions entreprises par les centres..... | 32 |
| V.2.9 Transmission à une autre vigilance | 33 |
| V.3 Incidents | 33 |
| V.3.1 Chiffres clés | 33 |
| V.3.2 Répartition des incidents par étape du processus..... | 33 |
| V.3.3 Répartition des incidents par sous-étape du processus..... | 34 |
| V.3.4 Répartition des incidents par cause..... | 35 |
| V.3.5 Les incidents par thématiques | 36 |
| V.3.6 Conséquences | 46 |
| V.3.7 Actions entreprises par les centres..... | 48 |
| V.3.8 Transmissions à une autre vigilance..... | 48 |
| VI. BILAN DES ACTIONS 2020 | 49 |
| VI.1 Rapport annuel du CLA | 49 |
| VI.2 Enquête « Hémopéritoines » | 50 |
| VI.3 Mise en place de la nouvelle gestion des syndromes d'hyperstimulation..... | 50 |
| VI.4 Diffusion des bulletins d'informations d'AMP vigilance | 51 |
| VI.5 Thèse sur l'identification et la mise en place d'un système de surveillance des effets indésirables dans le Système national des données de santé | 51 |
| VI.6 Analyse de risque et impact des composés organiques volatils dans les activités d'assistance médicale à la procréation (AMP)..... | 52 |
| VI.7 Elaboration d'une fiche pratique pour la conduite à tenir en cas de suspicion de contamination de cultures en AMP..... | 52 |
| VI.8 Formation – Information..... | 53 |
| VI.9 Participation aux actions européennes..... | 53 |
| VII. PERSPECTIVES POUR LES ANNEES 2021 (N+1) ET 2022 (N+2)..... | 55 |
| VIII. GLOSSAIRE..... | 56 |
| IX. ANNEXES..... | 57 |
| Annexe I : Nombre de déclarations par région et par centre clinico-biologique / laboratoire d'insémination artificielle en 2020 | 57 |
| Annexe II : Alertes européennes en 2020..... | 60 |
| Annexe III : Protocole et questionnaire de l'étude « hémopéritoines post-ponction folliculaire »..... | 61 |
| Annexe IV : Thésaurus des incidents par étape de survenue et par cause | 67 |

I.Introduction

Les activités d'AMP vigilance, qui reposent majoritairement sur les retours des professionnels via les déclarations qu'ils adressent à l'Agence de la biomédecine dans l'application AMPVigie, ont été impactées par les difficultés occasionnées par la pandémie de la COVID 19 comme les bilans présentés dans ce rapport le montrent. En effet, ces activités de soins ont été momentanément arrêtées au profit de la prise en charge des patients infectés par le Sars-CoV-2, sauf pour les urgences de la préservation de la fertilité qui ont été maintenues.

Pour autant, le travail préparatoire à la mise en place d'un dispositif de surveillance de certains événements de vigilance s'est poursuivi à travers une exploration du système national des données de santé (SNDS), avec un ciblage de la population des patientes en parcours d'AMP et une identification des principales complications qui sont rapportées dans cette base de données.

Cette démarche répond aux dispositions du décret de novembre 2016 puisqu'elle permettra à terme de différencier les événements devant faire l'objet d'une surveillance et ceux devant être déclarés auprès de l'Agence de la biomédecine.

Ce travail s'inscrit dans une démarche d'amélioration et de clarification des d'événements à déclarer, fréquemment demandé par les professionnels. C'est aussi avec cet objectif que le rapport d'AMP vigilance détaille les différentes catégories d'effets indésirables, organisées selon des typologies précises, illustrées par des exemples concrets issus des déclarations. Pour les effets indésirables, cette typologie est issue de MEDRA^{a*} et est adaptée aux activités de l'AMP. Pour les incidents il s'agit d'une typologie reposant sur les différentes étapes des processus, de la prise en charge des donneurs/patientes/couples au suivi post-don/insémination/transfert des donneurs/couples/enfants issus de cet acte d'AMP, prenant en compte les étapes spécifiques de chacun des processus.

Les exemples détaillés dans ce rapport sont ainsi proposés comme une aide à la déclaration pour les professionnels. Le rapport annuel est un outil important du dispositif, il participe à la démarche collective de gestion des risques et d'amélioration des pratiques, il permet d'harmoniser les critères de déclarations des événements et participe de ce fait à la formation des correspondants locaux d'AMP vigilance. D'autres actions dans ce sens sont mises en place, notamment lors des ateliers vigilance des journées de la Fédération Française d'étude de la Reproduction (FFER). Elles permettent des échanges et une analyse mutuelle des pratiques avec les professionnels autour d'événements de vigilance déclarés.

De plus, en s'appuyant sur les déclarations des années précédentes, certains événements ont pu être ciblés et un travail bibliographique réalisé d'une part, sur les risques et les impacts des composés organiques volatiles dans les activités d'AMP et d'autre part, sur les contaminations des cultures en AMP. Ces travaux ont été présentés aux ateliers de la FFER en septembre 2020.

Ces actions de formations et d'échanges seront poursuivies en 2021 et en 2022 par l'initiation d'un cycle de visio-conférences proposé à l'ensemble des correspondants locaux d'AMP vigilance et des professionnels impliqués dans l'AMP

^a MedDRA est un dictionnaire de terminologie médicale international, cliniquement validé et utilisé par les autorités réglementaires et l'industrie biopharmaceutique.

II.Chiffres clés d'activités

Les chiffres clés relatifs à l'évolution de l'activité d'AMP de 2016 à 2019 sont présentés ci-dessous.

Tableau AMPV1 Evolution de l'activité globale d'AMP entre 2016 et 2019

| | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |
|--|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Nombre de centres* | . | . | . | . |
| Nombre de laboratoires d'AMP | 90 | 90 | 84 | 80 |
| Nombre de centres clinico-biologiques et cliniques | 104 | 106 | 105 | 104 |
| Nombre total d'inséminations artificielles | 52877 | 49366 | 47179 | 47268 |
| Inséminations intra-utérines intraconjugales | 49895 | 46395 | 44390 | 44271 |
| Inséminations intra-utérines avec sperme de donneur | 2982 | 2971 | 2789 | 2997 |
| Nombre total de tentatives réalisées en fécondation in vitro (FIV hors ICSI, ICSI, TEC) | 97321 | 102515 | 105652 | 110325 |
| Selon l'origine des gamètes et des embryons (quelle que soit la technique de FIV) | . | . | . | . |
| Intraconjugal | 94208 | 98931 | 101915 | 106243 |
| Don de spermatozoïdes | 1573 | 1612 | 1664 | 1817 |
| Don d'ovocytes | 1328 | 1817 | 1902 | 2100 |
| Accueil d'embryons | 162 | 154 | 160 | 151 |
| Non renseignée | 50 | 1 | 11 | 14 |
| Selon les techniques (quelle que soit l'origine des gamètes et des embryons) | . | . | . | . |
| FIV hors ICSI | 20139 | 20805 | 20838 | 20918 |
| ICSI | 42828 | 43425 | 42666 | 43483 |
| Décongélation d'embryons | 34354 | 38285 | 42148 | 45924 |
| Nombre total de tentatives* | 150198 | 151881 | 152831 | 157593 |

* On entend par « laboratoire d'Assistance Médicale à la Procréation » les laboratoires de biologie médicale pratiquant uniquement en AMP des inséminations artificielles et par « centre clinico-biologique » les centres où sont également pratiqués les FIV et les autres techniques d'AMP autorisées.

Parmi les centres clinico-biologiques et cliniques certains n'ont pas d'activité de fécondation in vitro :

- Un centre clinico-biologique a pour seule activité, le prélèvement, la préparation, et la conservation d'ovocytes dans le cadre du don, ainsi que le recueil et la préparation de sperme dans le cadre du don ;
- Le seul centre clinique actif a pour autorisation le prélèvement de spermatozoïdes et réalise des prélèvements chirurgicaux de spermatozoïdes.

Seuls les centres ayant rendu un rapport d'activité dans les délais imposés ont été comptabilisés.

**Tentatives : inséminations artificielles intra-utérines, ou ponctions d'ovocytes dans le cadre des fécondations in vitro (FIV, ICSI), ou décongélation d'embryons en vue de TEC, ou mises en fécondation (don d'ovocytes) et ou décongélation 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 AMPVigie. 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 04/06/2021 et concernent les données des fiches déclarées uniquement sur l'année 2020.

Ainsi, comme pour les années précédentes, toutes les modifications de déclarations concernant un événement constaté en 2020 (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 2021 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 artificielle 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.AMP Vigilance et COVID

En 2020, la situation sanitaire due à l'épidémie COVID a bouleversé l'organisation de tous les services de santé, conduisant parfois à l'arrêt de certaines activités et au redéploiement des personnels mobilisés vers les services COVID.

Puis à la reprise, de nouvelles procédures ont dû être mises en place pour assurer la sécurité des patients et des personnels.

Cette situation, d'une ampleur inédite, a suscité des interrogations et de nouveaux besoins notamment de suivi et d'analyse des événements qui en ont découlé, qu'il s'agisse du suivi des femmes en cours d'AMP qui présenteraient au cours de leur grossesse une infection COVID ou d'oubli de la réalisation des questionnaires de « dépistage COVID ».

De nouvelles catégories d'événements ont émergé et ont fait l'objet de déclarations d'AMP vigilance ; tous ces événements ne relèvent pas de l'AMP vigilance (ils ne répondent pas aux définitions des effets et des incidents), mais le fait de leur déclaration témoigne du besoin des professionnels d'enregistrer et de suivre ces événements.

Nous les avons colligés dans un chapitre à part ; et en voici ci-dessous une description et une analyse.

IV.1 Les incidents

Définitions

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

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

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

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

IV.1.1 Les incidents COVID dans le champ de l'AMP vigilance

Ces incidents sont le fait de deux thématiques détaillées ci-dessous.

Non-respect des règles de qualification

Les recommandations AMP et COVID ont été évolutives tout au long de la crise sanitaire pour tenir compte de l'avancée des connaissances et de l'organisation des services dans le contexte COVID.

Exemples des déclarations reçues

Une patiente doit être ponctionnée à J0.

A J-2, elle signale au clinicien en charge de son suivi que ses résultats COVID (PCR et sérologie) sont positifs.

A J0, la patiente se présente au centre d'AMP et une nouvelle PCR est pratiquée systématiquement par l'équipe soignante qui n'est pas informée des résultats initiaux.

Sans attendre les résultats de ce test, le clinicien installe la patiente au bloc et procède à la ponction ovocytaire ; une culture embryonnaire a eu lieu et une congélation totale des embryons a été décidée.

Les procédures sont rappelées au praticien.

Il s'agit d'un incident d'AMP vigilance ; en effet, par « erreur », ni les recommandations de report de ponction dans les suites d'un résultat COVID positif n'ont été suivies, ni le fait d'attendre les résultats du test fait le jour de la ponction.

Il est réalisée une insémination intra utérine chez une patiente ayant présenté dans les deux mois précédents, un COVID. A la date de cet événement, la recommandation pour le délai d'attente était de 3 mois.

L'incident est lié à une méconnaissance du clinicien du délai à observer après le dernier test PCR positif. Des mesures correctives ont été proposées :

- Adaptation du questionnaire COVID
- Rappel des recommandations à l'ensemble de l'équipe médicale.

Il s'agit d'un incident d'AMP vigilance ; en effet, par « erreur », le délai entre l'acte d'AMP et l'infection COVID, tel que recommandé, n'a pas été respecté.

Problèmes organisationnels du fait des nouvelles recommandations : questionnaire COVID, tests PCR

Exemples de déclarations reçues

Après le 1^{er} confinement et du fait de la mise en place de nouvelles et nombreuses procédures à la reprise de l'activité, le délai d'acheminement d'un prélèvement de sperme au sein de l'établissement est dépassé ; ce retard entraîne la congélation de paillettes spermatiques de qualité altérée qui ne seront vraisemblablement pas utilisées.

Il est mis en place d'une procédure écrite pour le transport des échantillons spermatiques.

Ici il s'agit bien d'un incident grave d'AMP vigilance ; en effet, par « accident », il y a eu une perte potentielle de gamètes.

Il est constaté une répétition de retards dans les rendus des résultats des tests COVID entraînant soit un décalage dans l'horaire de la ponction, soit son annulation.

Il est proposé la mise en place au sein de l'hôpital d'un lieu de prélèvement dédié aux patients devant effectuer un geste chirurgical en ambulatoire, incluant les patientes en vue d'une ponction folliculaire pour FIV ou vitrification ovocytaire, avec l'acheminement des prélèvements vers le service d'infectiologie du CHU en tant que « prélèvements prioritaires ».

Ici il s'agit bien d'un incident grave d'AMP vigilance ; en effet, par « accident » et à plusieurs reprises, le résultat des tests COVID n'a pas été transmis dans les temps.

IV.1.2 Les événements COVID hors champ de l'AMP vigilance

D'autres types d'événements ont été signalés en AMP vigilance qui ne répondaient pas aux définitions de l'AMP vigilance ; en effet, leur survenue ne résultait pas d'un accident ou d'une erreur et ne pouvait être imputé à l'activité d'AMP.

Il apparaît par ailleurs que les professionnels ont manifesté le besoin de tracer ces incidents et que le circuit de l'AMP vigilance est alors apparu comme un support possible.

De nombreux événements sont le fait du diagnostic d'une infection COVID constatée en post-ponction ou en post-transfert (frais ou congelé) immédiat. Pour la plupart de ces événements, le processus de prise en charge « COVID » de l'AMP tel que proposé dans les recommandations a été respecté ; les questionnaires spécifiques ont été complétés, les patientes ne présentaient pas le jour du transfert de signe clinique infectieux. Aucune mesure correctrice d'une erreur ou d'un accident ne peut être alors proposée.

Evènements survenus après le transfert (frais ou congelé)

La découverte « fortuite » de cette infection (diagnostics positifs en post-transfert) nous a conduit à proposer initialement aux CLA de réaliser une déclaration d'AMP vigilance sur le modèle de « l'information post-don », critère de déclaration que l'on retrouve en biovigilance (vigilance également prise en charge à l'Agence de la biomédecine) et qui correspond à la définition suivante : « c) 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 patients et des receveurs ».

En AMP vigilance, cette notion d'information à risque découverte a posteriori est aussi envisagée dans le décret d'AMP vigilance mais se rattache plutôt au donneur(se) et au don.

Exemples de déclarations reçues

Le transfert d'embryon congelé a lieu à J0.
Tout au long du process et tel qu'évoqué dans les recommandations « AMP et COVID » ; les questionnaires spécifiques COVID sont complétés par le couple concerné et il n'est pas mentionné de signes évoquant une infection COVID ni de notions d'un contact COVID.
Le jour du transfert, la patiente est asymptomatique.
A J2 post-transfert, la patiente réalise un test COVID dont les résultats sont positifs.

Le questionnaire « Covid et Grossesse » (cf. questionnaire de l'ESHRE) est transmis au centre pour être complété en cas de grossesse.

Le transfert d'embryon frais a lieu à J0.
La patiente rencontre des membres de sa famille peu de temps après.
A J2 post-transfert, la patiente apprend que ces personnes sont COVID +.
A J4 post-transfert, devant l'apparition de symptômes, la patiente réalise un test dont le résultat est positif.

Le questionnaire « Covid et Grossesse » (questionnaire de l'ESHRE) est transmis au centre pour être complété en cas de grossesse.

Le transfert d'embryon congelé a lieu à J0.
Le jour du transfert, le conjoint de la patiente présente une symptomatologie COVID, la patiente est asymptomatique.
A J1 post-transfert, la patiente réalise un test COVID et le résultat de celui-ci est positif.

Le questionnaire « Covid et Grossesse » (questionnaire de l'ESHRE) est transmis au centre pour être complété en cas de grossesse.

A noter : grossesse débutée puis fausse couche

Le transfert d'embryon congelé a lieu à J0.
A J1 post-transfert, la patiente contacte le service et signale que son employeur a demandé la réalisation d'un test du fait d'un cluster sur son lieu de travail et que le résultat de celui-ci est positif.
Tout au long du process et tel qu'évoqué dans les recommandations « AMP et COVID » ; les questionnaires spécifiques COVID ont été complétés par le couple concerné et il n'est pas mentionné de signes évoquant une infection COVID ni la notion d'un contact COVID.

Le questionnaire « Covid et Grossesse » (questionnaire de l'ESHRE) est transmis au centre pour être complété en cas de grossesse.

Le transfert d'embryon a lieu à J0.
A J1 post-transfert, apparition d'une anosmie chez la patiente et réalisation d'un test PCR COVID dont le résultat est positif.
Tout au long du process et tel qu'évoqué dans les recommandations « AMP et COVID » ; les questionnaires spécifiques COVID ont été complétés par le couple concerné et il n'est pas mentionné de signes évoquant une infection COVID ni la notion d'un contact COVID.

Le questionnaire « Covid et Grossesse » (questionnaire de l'ESHRE) est transmis au centre pour être complété en cas de grossesse.

Le transfert d'embryon a lieu à J0.
A J2 post-transfert, apparition d'un syndrome grippal chez la patiente et réalisation d'un test PCR COVID dont le résultat est positif.

Le questionnaire « Covid et Grossesse » (questionnaire de l'ESHRE) est transmis au centre pour complétude en cas de grossesse.

Pour toutes ces déclarations, il n'y a eu ni accident ni erreur lors de la prise en charge des patients/couples, les recommandations AMP et COVID ont été suivies. Dans le contexte épidémique de 2020, l'infection COVID touche toutes les populations de patients et n'est pas circonscrite à l'activité d'AMP.

La survenue d'un COVID tel qu'il est décrit ici s'inscrit dans un contexte global qui n'est pas lié aux pratique d'AMP mais au contexte d'une pandémie et les mesures correctives qui pourraient être envisagées sont générales et non spécifiques à l'AMP.

Toutefois, l'intérêt d'un suivi spécifique de ces patientes si une grossesse survient est évident ; c'est pourquoi il a été adressé en retour de chacune de ces déclarations le lien de l'enquête de l'ESHRE à compléter si une grossesse était débutée dans la suite du transfert.

Événements survenus après la ponction (sans transfert d'embryon)

Exemples des déclarations reçues

La ponction ovarienne a lieu à J0 (préservation de la fertilité).
Un test COVID est réalisé le même jour à titre systématique et les résultats en sont positifs.
Les ovocytes sont conservés en circuit viral.
Cet événement survient au tout début de l'épidémie COVID, il n'y a pas encore de procédure spécifique dans les établissements, les recommandations ne sont pas encore parues et les résultats des tests COVID sont longs à obtenir.

La ponction ovarienne a lieu à J0.
Tout au long du process et tel qu'évoqué dans les recommandations « AMP et COVID » ; les questionnaires spécifiques COVID ont été complétés par le couple concerné et il n'est pas mentionné de signes évoquant une infection COVID ni de notions d'un contact COVID.
A J1 post-ponction, la patiente est contactée pour son suivi, elle signale alors qu'elle présente des symptômes évocateurs de COVID pour lesquels elle avait en fait consulté son médecin du J0 post-ponction, dans l'après-midi.
Le résultat du test COVID réalisé à J2 post-ponction est positif.
Le transfert est annulé.

La ponction ovarienne a lieu à J0.
A J1 post-ponction, le conjoint de la patiente présente des symptômes, le couple réalise un test COVID dont les résultats sont positifs.
Les ovocytes sont congelés.

La ponction ovarienne a lieu à J0.

Tout au long du process et tel qu'évoqué dans les recommandations « AMP et COVID » ; les questionnaires spécifiques COVID ont été complétés par le couple concerné et il n'est pas mentionné de signes évoquant une infection COVID ni la notion d'un contact COVID.

A J2 post-ponction, la patiente contacte le service et signale que son employeur a demandé la réalisation d'un test du fait d'un cluster sur son lieu de travail et que le résultat de celui-ci est positif.

Pour ces événements, il n'y a pas eu d'accident, pas d'erreur lors de la prise en charge de la patiente ou du couple, les recommandations AMP et COVID ont été suivies.

Pour la plupart de ces déclarations, les ovocytes recueillis n'ont pas été utilisés et ont été conservés dans l'attente d'informations spécifiques sur « COVID et gamètes ». Ici, encore, l'intérêt d'un suivi spécifique quand les gamètes seront utilisés est clair mais ne relève pas du champ spécifique de l'AMP vigilance.

Autres étapes

Exemple de déclarations reçues

L'attente des résultats d'une PCR COVID entraine un retard de prise en charge pour ponction

Le retard effectif est peu important et sans impact sur le process, il s'agit donc d'un incident non grave qui ne nécessite pas une déclaration en AMP vigilance.

IV.2 Les effets indésirables

Définitions

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

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

L'Agence de la biomédecine et tout particulièrement la Direction Procréation, Embryologie et Génétique humaines (DPEGh) a organisé à plusieurs reprises des groupes de travail «AMP et COVID» avec les professionnels de l'AMP.

Le recensement, à des fins d'analyse, des cas de COVID survenus pendant la grossesse des femmes ayant bénéficié d'une AMP a été une préoccupation régulièrement évoquée par les professionnels.

Dans la plupart des cas, la survenue de ces infections ne relève pas du champ de l'AMP vigilance ; en effet, la contamination des patientes ne résulte pas de l'acte d'AMP et dans le contexte de la pandémie actuelle, l'infection COVID touche toutes les populations de patients et n'est pas strictement circonscrite à l'activité de l'AMP. La survenue de cette infection ne répond donc pas à la définition d'un effet indésirable d'AMP vigilance tel que défini ci-dessus.

Des déclarations ont toutefois été adressées au Pôle sécurité-qualité.

RT-PCR COVID positif à 4 SA d'aménorrhée post-FIV/ICSI

RT-PCR COVID positif à 8 SA d'aménorrhée post-TEC

Grossesse non évolutive

| |
|--|
| RT-PCR COVID positif à 4 SA d'aménorrhée post-TEC |
| RT-PCR COVID positif à 4 SA d'aménorrhée post-TEC |
| RT-PCR COVID positif à 7 SA + 5j d'aménorrhée |
| Pas de complications obstétricales connues le jour de la déclaration |

Pour chacune de ces déclarations, nous avons transmis le lien vers l'enquête « Covid et Grossesse », mis à disposition des professionnels des centres d'AMP et géré par l'Agence de la biomédecine, qui permet de recenser les femmes enceintes ayant déclaré une Covid-19 au cours de leur grossesse, qu'elles aient ou non des symptômes.

Ce questionnaire est celui proposé par l'ESHRE, les données seront colligées par l'Agence de la biomédecine et seront transférées à l'ESHRE pour ne pas doubler la saisie. Les résultats seront analysés au fil de l'eau.

V. Bilan des déclarations d'AMP vigilance

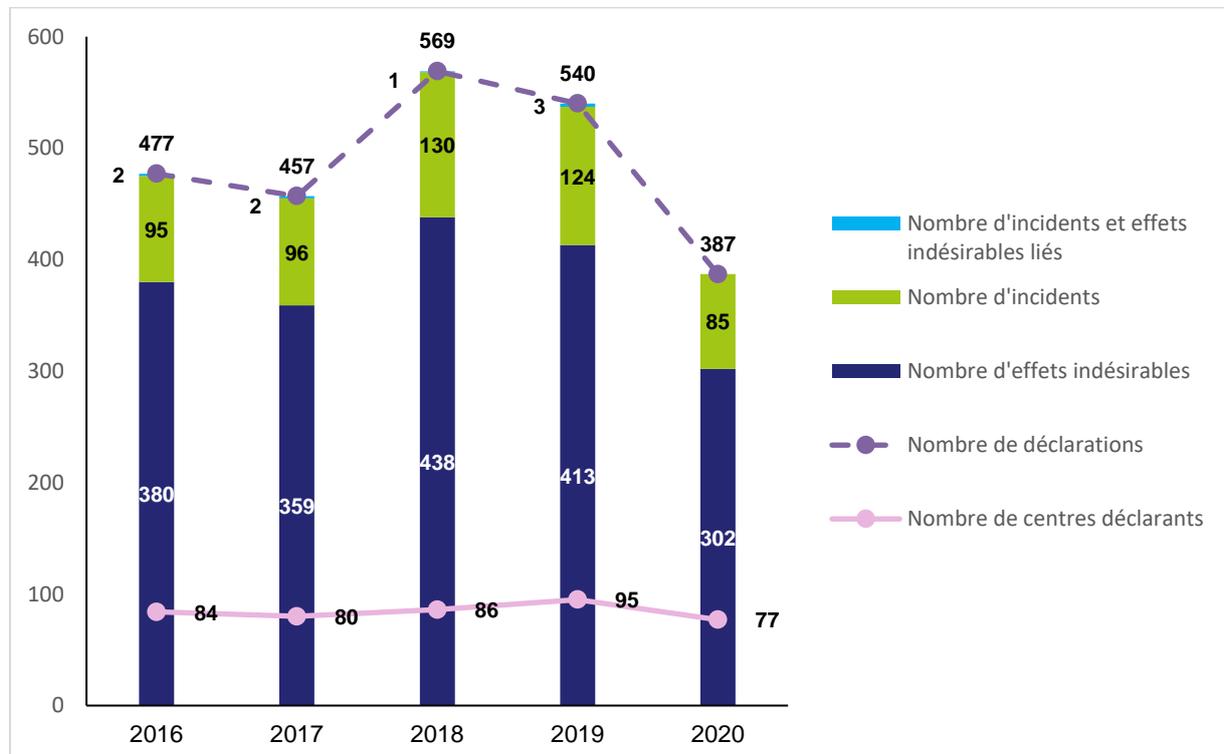
V.1 Données générales

V.1.1 Evolution du nombre de déclarations

Entre le 1er janvier 2020 et le 31 décembre 2020, l'Agence de la biomédecine a reçu 387 déclarations^b d'AMP vigilance provenant de 77 centres d'AMP (75 centres clinico-biologiques et 2 laboratoires d'insémination artificielle).

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

Figure AMPV1 Evolution du nombre de déclarations d'AMP vigilance et du nombre de centres déclarants de 2016 à 2020



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

V.1.2 L'AMP vigilance au sein des établissements

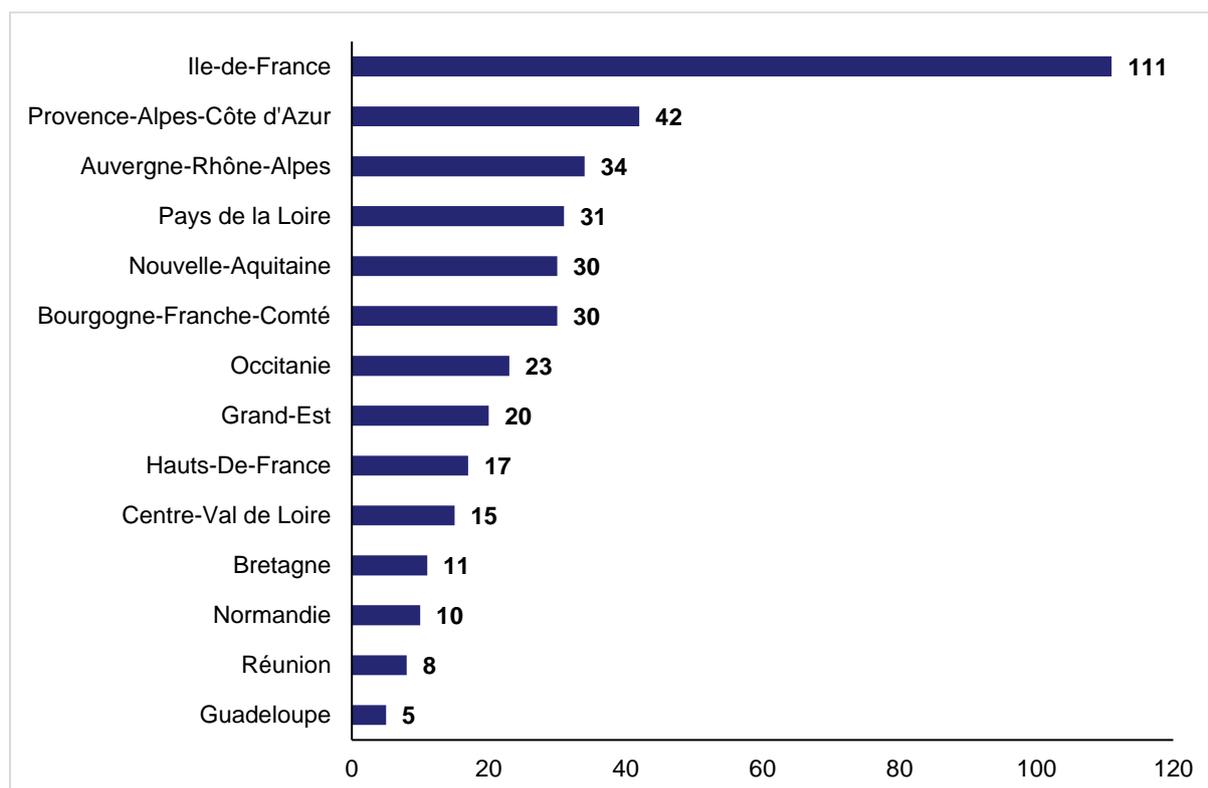
Le nombre de déclarations pour chaque centre d'AMP en 2020 est présenté en Annexe I.

Le nombre moyen de déclarations par centre en 2020 est de 5 et le nombre médian est de 4, les extrêmes allant de 1 à 24 déclarations.

En 2020, 31 centres clinico-biologiques n'ont pas effectué de déclaration en AMP vigilance, ce qui représente environ 29.2% 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 2020



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.

V.1.3 Délai de déclaration

Concernant les délais de déclaration, le décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif à l'AMP vigilance prévoit que les correspondants locaux d'AMP vigilance (CLA) déclarent les incidents et les effets indésirables sans délai à l'Agence de la biomédecine ce qui, en pratique, se traduit par un délai de déclaration ne devant pas excéder 48 heures pour les événements graves.

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

Tableau AMPV2 Délai entre la constatation et la déclaration de l'événement entre 2016 et 2020

| Année de la déclaration | Délai* | | | | Total | |
|-------------------------|-------------|-------------------|--------------------|-----------|-------|--------|
| | <= 1 mois** |]1 mois - 6 mois] |]6 mois - 12 mois] | > 12 mois | | |
| | % | % | % | % | N | % |
| 2016 | 41.7% | 43.2% | 12.2% | 2.9% | 477 | 100.0% |
| 2017 | 48.8% | 39.4% | 9.6% | 2.2% | 457 | 100.0% |
| 2018 | 43.6% | 40.2% | 11.6% | 4.6% | 569 | 100.0% |
| 2019 | 47.0% | 42.0% | 9.3% | 1.7% | 540 | 100.0% |
| 2020 | 45.2% | 38.5% | 14.2% | 2.1% | 387 | 100.0% |

* 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

V.1.4. Les déclarations hors champ

En 2020, 20 événements, considérés après évaluation par le Pôle sécurité-qualité comme « hors champ » ont été déclarés via l'application AMPVigie.

Les déclarations sont considérées « hors champ » quand l'événement 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. Cette requalification est effectuée lorsque l'événement déclaré ne répond 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.

La hausse importante de ce type d'événements est essentiellement le fait des déclarations COVID hors champ (cf. chapitre AMP vigilance et COVID).

Pour les autres événements, il peut s'agir :

- D'un effet déclaré dont la survenue n'est pas imputable à l'activité d'AMP.

Une patiente décède à 6 mois d'une grossesse obtenue par AMP. Trois ans auparavant, la patiente a eu une sleeve puis un by pass (perte de 55 kgs).

A 25 SA+5j elle consulte aux urgences pour douleurs épigastriques transfixiantes, au TDM on retrouve une hernie diaphragmatique transfixiante gauche, raison de la détresse respiratoire avec état de choc. Une chirurgie est programmée en urgence pour libération de l'anse digestive d'une hernie diaphragmatique et fermeture du diaphragme. La patiente est hospitalisée aux soins intensifs pour surveillance.

Sur le versant obstétrical, l'échographie de contrôle met en évidence l'arrêt de la grossesse probablement en rapport avec l'hypoxie maternelle et l'état de choc avant la chirurgie. L'évolution initiale est favorable puis survient un arrêt cardiorespiratoire attribué à une embolie pulmonaire massive. A noter que la patiente était sous héparine intraveineuse à la seringue électrique. La patiente est réanimée et les constantes hémodynamiques s'améliorent ; une césarienne est envisagée en urgence. Finalement la patiente décède au 4eme jour de son hospitalisation.

La survenue de cet effet n'est pas imputable à l'AMP et semble plutôt en relation avec les antécédents de la patiente.

- D'autres incidents ne répondant pas aux définitions du décret : pas d'accident et pas d'erreur à l'origine de la survenue de ces événements :
 - Problématiques conjugales au cours du processus d'AMP ;
 - Retard d'un des membres du couple du fait d'un accident de voiture

Point sur les malformations fœtales

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

En 2020, plusieurs déclarations qui concernent la mise en évidence de malformations fœtales ou d'anomalies chromosomiques lors de grossesses issues d'AMP, conjugales ou issues de don ont été reçues sur AMPVigie.

Pour certaines d'entre elles, il est fait état de la décision, dans les suites de ce diagnostic, d'une interruption médicale de grossesse.

Dans le dispositif d'AMP vigilance, ce type d'événement peut relever de différentes typologies.

Il peut s'agir d'un incident au titre de l'information post-don, à savoir tel que défini dans le décret de 2016, « c) 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 ».

Cette typologie peut s'appliquer s'il est établi que la survenue de ces malformations ou anomalies sont imputables (certaine, possible ou probable) aux gamètes issues du don. Cette information n'est pas toujours disponible immédiatement et la requalification en hors champ peut survenir dans un second temps.

A 27 SA, une IMG est décidée pour une patiente en post-AMP du fait d'un diagnostic de tératome cervical compliqué d'un hydramnios.

L'AMP a eu lieu avec des gamètes de donneur.

Il est demandé un avis génétique qui conclut à un événement accidentel non corrélé à des anomalies génétiques ou chromosomiques.

Il est donc décidé de ne pas interrompre la distribution des paillettes de ce donneur.

Cette déclaration est alors classée en hors champ après les résultats de l'enquête.

Le dispositif d'AMP vigilance ne concerne pas le suivi de la grossesse et ses éventuelles complications lorsqu'elles n'ont pas de lien avec l'AMP, dans la mesure où il n'y a pas d'axe d'amélioration à proposer pour l'AMP.

Il peut s'agir d'un effet indésirable constaté à la naissance ou plus tard chez une personne issue d'une AMP dont l'imputabilité à l'AMP est considérée a minima comme « possible » (cf. chapitre V.2.5 Événements enfants issus d'une AMP).

A noter qu'il peut s'agir des deux à la fois ; à savoir un incident au titre de l'information post-don et un effet.

V.2 Les effets indésirables

V.2.1 Chiffres clés

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

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

| Activité | 2018 | | | 2019 | | | 2020 |
|---|--------------------------|-------------|-----------------------------|--------------------------|-------------|-----------------------------|-------------|
| | Nombre de tentatives (a) | Nombre d'EI | EI déclaré /1000 tentatives | Nombre de tentatives (a) | Nombre d'EI | EI déclaré /1000 tentatives | Nombre d'EI |
| AMP | 152831 | 435 | 2,8 | 157593 | 390 | 2,5 | 278 |
| Inséminations | 47179 | 6 | 0,1 | 47268 | 5 | 0,1 | 3 |
| Fécondations (FIV, ICSI) | 63504 | 397 | 6,3 | 64401 | 352 | 5,5 | 262 |
| TEC | 42148 | 8 | 0,2 | 45924 | 11 | 0,2 | 9 |
| Type AMP non renseigné | 0 | 24 | | 0 | 22 | | 4 |
| Activité | Nombre de patients | Nombre d'EI | EI déclaré /1000 patients | Nombre de patients | Nombre d'EI | EI déclaré /1000 patients | Nombre d'EI |
| Préservation de la fertilité (b) | 7998 | 2 | 0,3 | 8569 | 15 | 2 | 18 |
| Dons (gestion des donneurs) | 1163 | 2 | 1,7 | 1153 | 7 | 6 | 2 |
| Donneurs de gamètes | 386 | 0 | 0 | 317 | 0 | 0 | 0 |
| Donneuses de gamètes | 777 | 2 | 0 | 836 | 7 | 0 | 2 |
| Total | 0 | 438 | 0 | 0 | 412 | 0 | 298 |

(a) Tentatives : inséminations artificielles (IIU, IIC), ponctions d'ovocytes dans le cadre des fécondations in vitro (FIV, ICSI), décongelations d'embryons congelés en vue de TEC (TEC), mises en fécondation (don d'ovocytes) et décongelations d'ovocytes (ICSI)

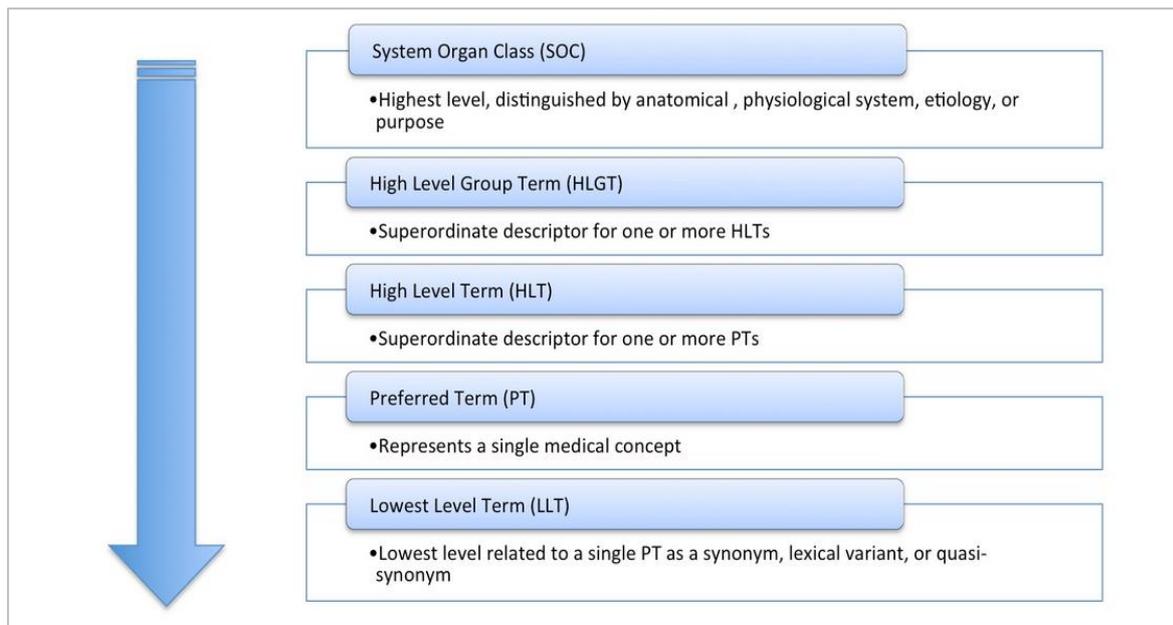
(b) Il s'agit des nouvelles autoconservations de gamètes (spermatozoïdes, ovocytes), de tissus germinaux (tissus testiculaires et ovariens) et d'embryons réalisées dans l'année (en nombre de patients)

- 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 : 0.3 ‰ en 2018 et 2 ‰ en 2019.
- Concernant l'activité de don, on observe également un taux d'EI /1000 patients variable selon les années : 1.7 ‰ en 2018 et 6 ‰ en 2019. Sur les 3 dernières années, aucun EI n'a été déclaré chez un donneur de sperme.

V.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 2020 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.

V.2.3 Répartition des effets indésirables par discipline médicale

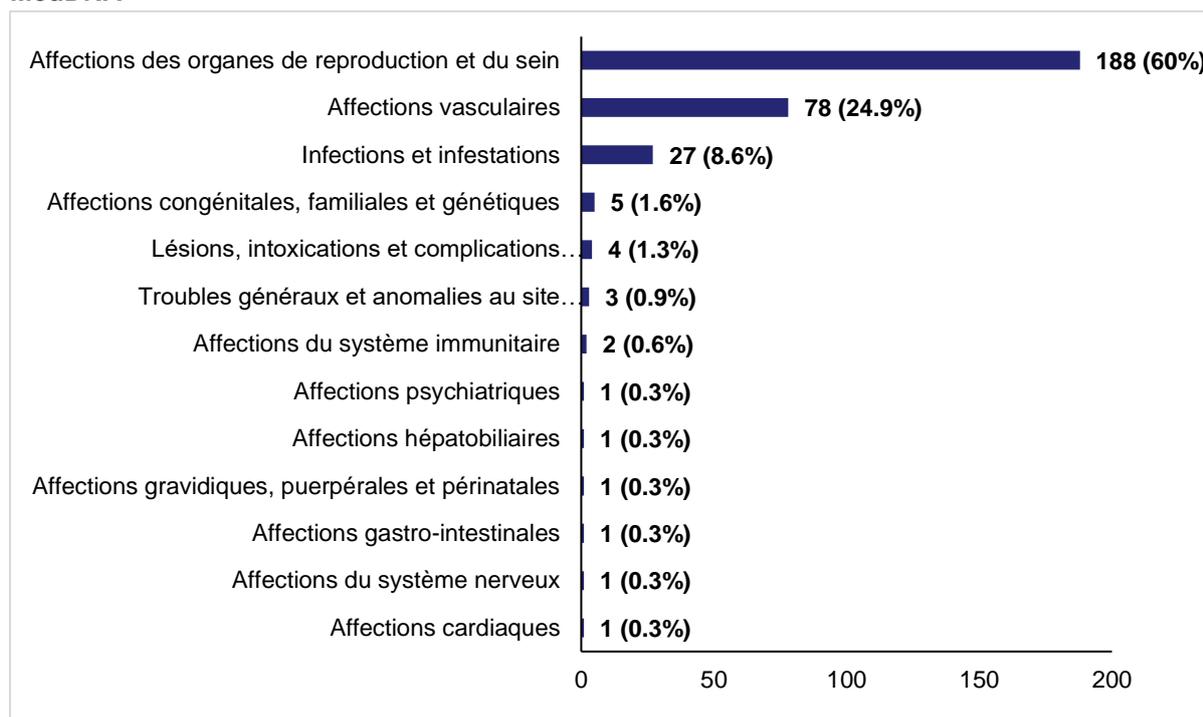
Pour une déclaration d'EI, il est possible de qualifier cet événement avec plus d'un PT ou LLT, le nombre d'EI présenté par la suite sera donc supérieur au nombre de déclarations d'EI. En 2020, 313 EI ont été rapportés pour 302 déclarations d'EI.

En 2020, 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 60% des EI (hyperstimulations ovariennes et leurs conséquences)
- Les affections vasculaires qui représentent 24.9% des EI (hémopéritoines, thromboses...)
- Les infections qui représentent 8.6% des EI (abcès, pyosalpinx, pelvipéritonite...)

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

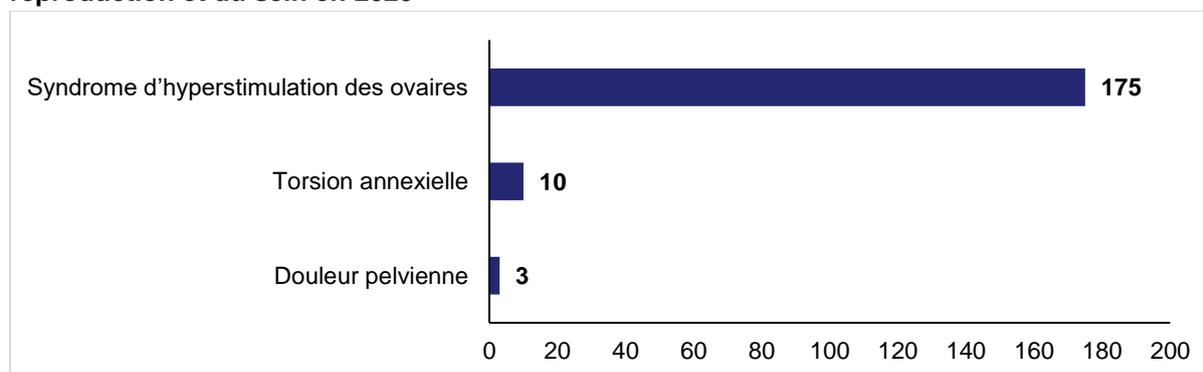
Figure AMPV4 Répartition des effets indésirables en 2020 par system organ class (SOC) selon MedDRA



V.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 2020 est représentée ci-dessous.

Figure AMPV5 Répartition des effets indésirables relatifs aux affections des organes de reproduction et du sein en 2020



En 2020, 60% des déclarations d'effets indésirables concernent des complications relatives aux affections des organes de la reproduction et du sein (188/313). Il s'agit essentiellement des syndromes d'hyperstimulation ovarienne (SHO) et des torsions d'annexe qui représentent respectivement 56% (175/313) et 3.2% (10/313) des effets indésirables déclarés.

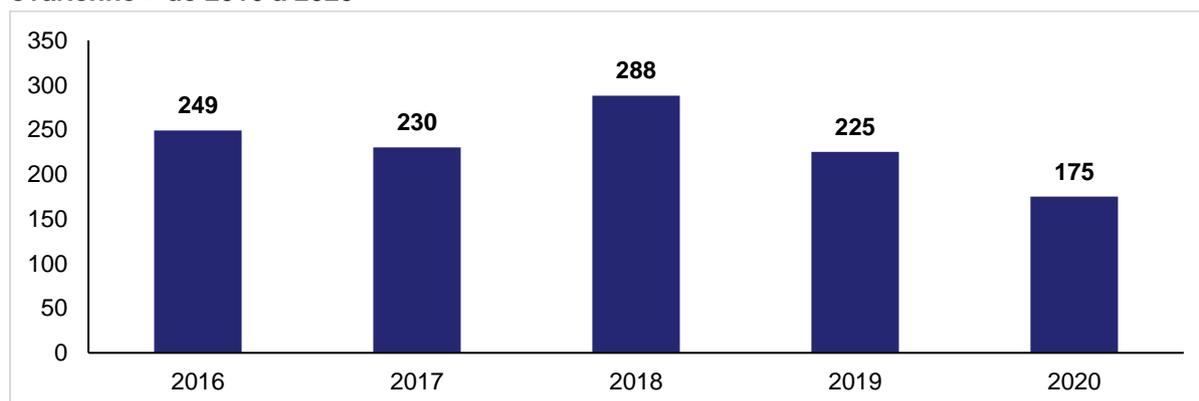
De par ses missions dans la promotion de la qualité et de la sécurité des soins, l'Agence de la biomédecine, en 2012, avait mis à disposition des professionnels de santé des outils d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) dans la prise en charge des SHOS.

Les documents relatifs à l'outil d'évaluation des pratiques professionnelles dans la prise en charge des syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévère (SHOS) sont disponibles sur le site de l'Agence :

<https://www.agence-biomedecine.fr/AMPVigilance>. Cet outil a été mis en place afin d'améliorer la prévention de la survenue des SHOS et permettre de mieux identifier les risques de survenue par une analyse structurée des données de chaque centre.

Fin 2020, un courrier relatif à l'amélioration de la gestion des déclarations concernant les syndromes d'hyperstimulation ovarienne (SHO) a été envoyé à tous les centres d'AMP afin de préciser les types de syndromes d'hyperstimulation devant faire l'objet d'une déclaration en AMP vigilance et ceux devant uniquement faire l'objet d'une surveillance par les centres (cf. Chapitre V.3 Mise en place de la nouvelle gestion des syndromes d'hyperstimulation).

Figure AMPV6 Evolution des déclarations effet indésirable « syndrome d'hyperstimulation ovarienne » de 2016 à 2020



***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

Depuis 5 ans, le nombre d'SHO est plutôt stable et représente en moyenne, sur les 5 dernières années, 233 ± 41 déclarations par an. En 2020, on observe une diminution d'environ 20% de ces SHO par rapport à 2019. Cette diminution s'explique notamment par la baisse du nombre de déclarations en lien avec le contexte sanitaire et l'arrêt d'activité des centres d'AMP pendant plusieurs mois. En dehors de ce contexte, 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 événement comme un événement attendu et que de ce fait les déclarent moins.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Syndrome d'hyperstimulation sévère

La patiente est hospitalisée 14 jours pour HSO sévère avec épanchement pleural droit important mal toléré, ayant nécessité de multiples ponctions pleurales. La patiente présente aussi une dégradation de son bilan hépatique (cytolyse hépatique à 5 fois la normale, bilan sérologique négatif). L'évolution est favorable avec une amélioration progressive du bilan hépatique et sur le plan obstétricale une bonne cinétique des β -hCG.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère

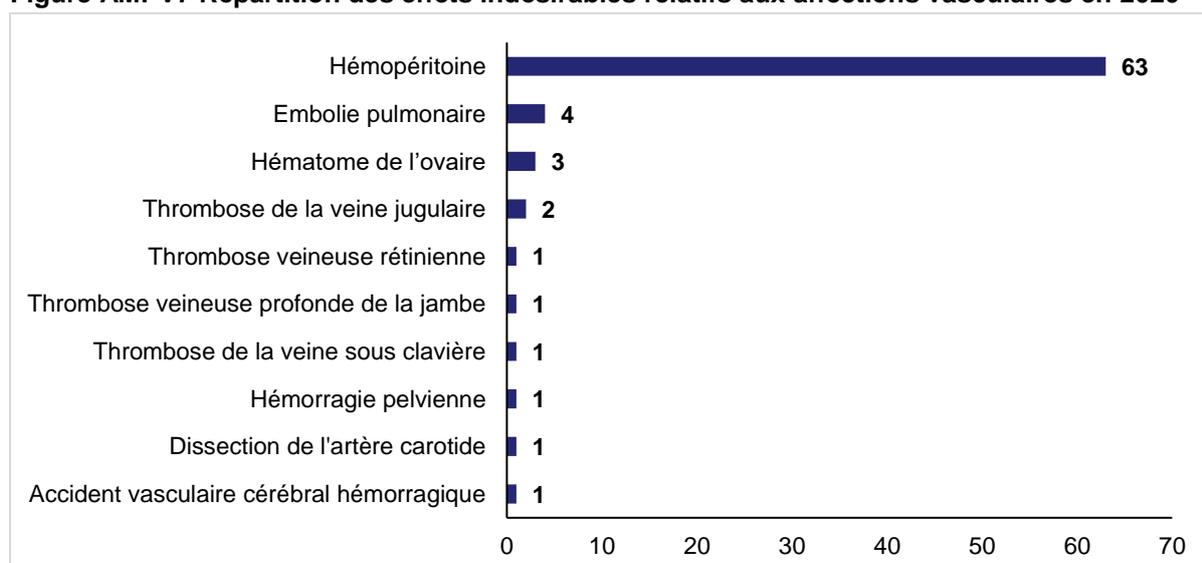
La patiente de 19 ans est hospitalisée 10 jours pour HSO sévère (ascite, épanchement pleural, début d'insuffisance rénale) dans les suites d'une prise en charge en préservation de la fertilité (mosaïque turnérienne).

Il est découvert a posteriori que le traitement de stimulation n'a pas été optimisé en début de cycle puis en fin de cycle. En effet, à la demande de la patiente, il est prévu une échographie sus-pubienne. De ce fait, les doses sont modifiées mais mal adaptées aux dosages hormonaux qui sont par ailleurs connus a posteriori. Il est recueilli 70 ovocytes dont 55 matures qui ont pu être congelés.

V.2.3.2 Répartition des effets indésirables relatifs aux affections vasculaires

La répartition des effets indésirables relatifs aux affections vasculaires en 2020 est représentée ci-dessous.

Figure AMPV7 Répartition des effets indésirables relatifs aux affections vasculaires en 2020

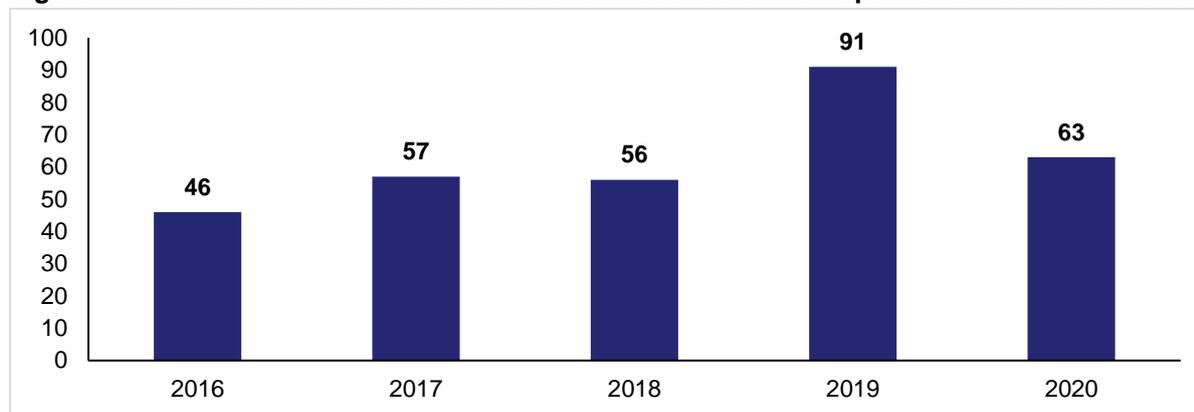


En 2020, les affections vasculaires représentent 24.9% (78 cas) des effets indésirables déclarés.

Les hémopéritoines post-ponction ovariennes représentent tous les ans une part importante des déclarations d'effets indésirables. Ces hémopéritoines représentent 81% des affections vasculaires déclarées et 20,1% 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 effet indésirable « hémopéritoine » de 2016 à 2020



Depuis 2016, on observe une augmentation croissante du nombre de déclarations d'hémopéritoines avec quasiment une augmentation d'un facteur 2 entre 2016 et 2019. Cette augmentation des déclarations est vraisemblablement en lien avec la mise en place de l'enquête cas-témoins et des différentes communications et sollicitations auprès des centres d'AMP à ce sujet. La diminution du nombre d'hémopéritoines en 2020 est probablement liée à l'arrêt des activités d'AMP dans le contexte épidémique.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Hémopéritoine

La patiente prise en charge est suivie pour thrombocytémie essentielle nécessitant un traitement par Aspégic® 100 mg/j en prévention de la survenue de thromboses selon les recommandations de son hématologue. La décision de poursuite de l'Aspégic®, pendant la stimulation et la ponction, est prise en accord avec les anesthésistes et l'hématologue. La ponction se déroule sous anesthésie locale et est réalisée par un interne habilité, sans difficulté notable. L'hémopéritoine est diagnostiqué dans les heures suivant la ponction (600mL) hémoglobine pré-opératoire = 11.9 g; post-opératoire = 10.4 g). La patiente sort après un jour d'hospitalisation sous Tardyféron® et Lovenox® avec arrêt de l'Aspégic® en accord avec l'hématologue référent.

Hémopéritoine post-ponction d'ovocytes

La patiente est prise en charge pour une préservation de la fertilité avant un traitement pour aplasie médullaire idiopathique. En amont de la ponction, deux culots de plaquettes sont transfusés la veille et juste avant la ponction ovocytaire (bilan d'entrée 24 000 plaquettes et hémoglobine à 7.5g/l). La survenue de l'hémopéritoine est diagnostiquée dans les suites immédiates de la ponction et la patiente est hospitalisée en réanimation médicale 24 heures avec transfusion de plaquettes et culots globulaires puis 4 jours en gynécologie. L'évolution clinique est favorable.

Dans les suites de cet événement, une réflexion est en cours avec les hématologues et les anesthésistes pour établir des seuils de plaquettes minimaux avant ponctions ovocytaires.

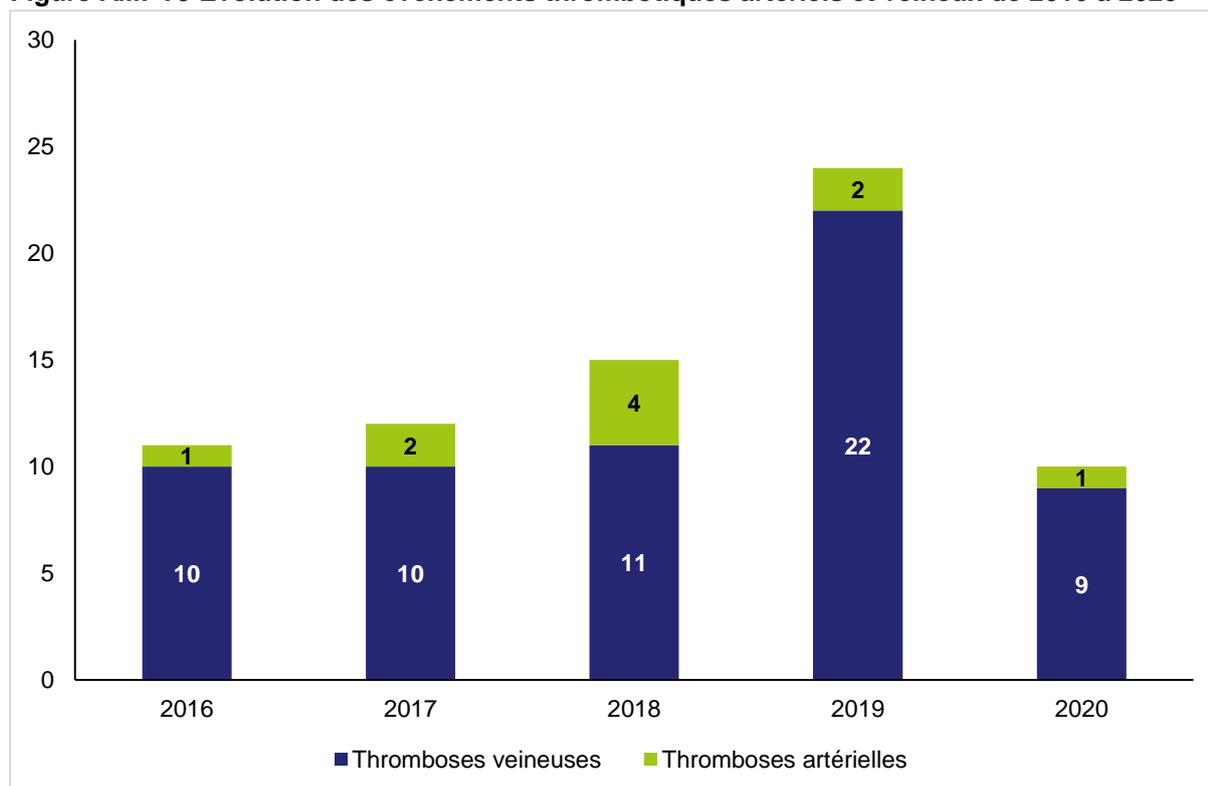
Thromboses artérielles et veineuses

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 à la prise en charge des patientes. 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 2011 d'élaborer des recommandations selon la méthode du consensus formalisé et de demander le label de ces recommandations auprès de la haute autorité de santé (HAS). 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 2020, les accidents thrombo-emboliques représentent encore 13% (10/78) des affections vasculaires et 3.2% des effets indésirables déclarés. Parmi ces thromboses, il s'agit majoritairement de thromboses veineuses (9/10) et plus particulièrement d'embolies pulmonaires (4/10). Parmi ces dix événements thrombotiques, 2 embolies pulmonaires sont survenues après transfert d'embryon congelé (TEC).

Pour 4 cas, un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère était associé. Compte tenu de leur gravité potentielle, ces événements thrombotiques sont tout particulièrement suivis.

Figure AMPV9 Evolution des événements thrombotiques artériels et veineux de 2016 à 2020



Entre 2016 et 2018, le nombre d'événements thrombotiques artériels et veineux déclarés est relativement stable et est compris entre 11 et 15 déclarations par année. En 2019, on observe une augmentation de 60 % de ces déclarations par rapport à 2018. En 2020, comme pour les autres effets indésirables, le nombre de thromboses déclarées a diminué. De manière générale, on observe surtout des thromboses veineuses (70 à 90%).

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Embolie pulmonaire

La patiente est sous anticoagulant depuis le début du traitement hormonal substitutif ; en effet, elle est porteuse d'une mutation hétérozygote du facteur V Leiden et a déjà présenté des manifestations thromboemboliques cliniques. Elle est enceinte (10 semaines d'aménorrhée) suite à un TEC quand les symptômes surviennent. Dans ce centre d'AMP, les patientes à risque pour lesquels un avis et une conduite à tenir sont nécessaires en cas de grossesse, sont suivies par le centre régional d'exploration biologique des maladies hémorragiques et thrombotiques du CHU.

Accident vasculaire hémorragique

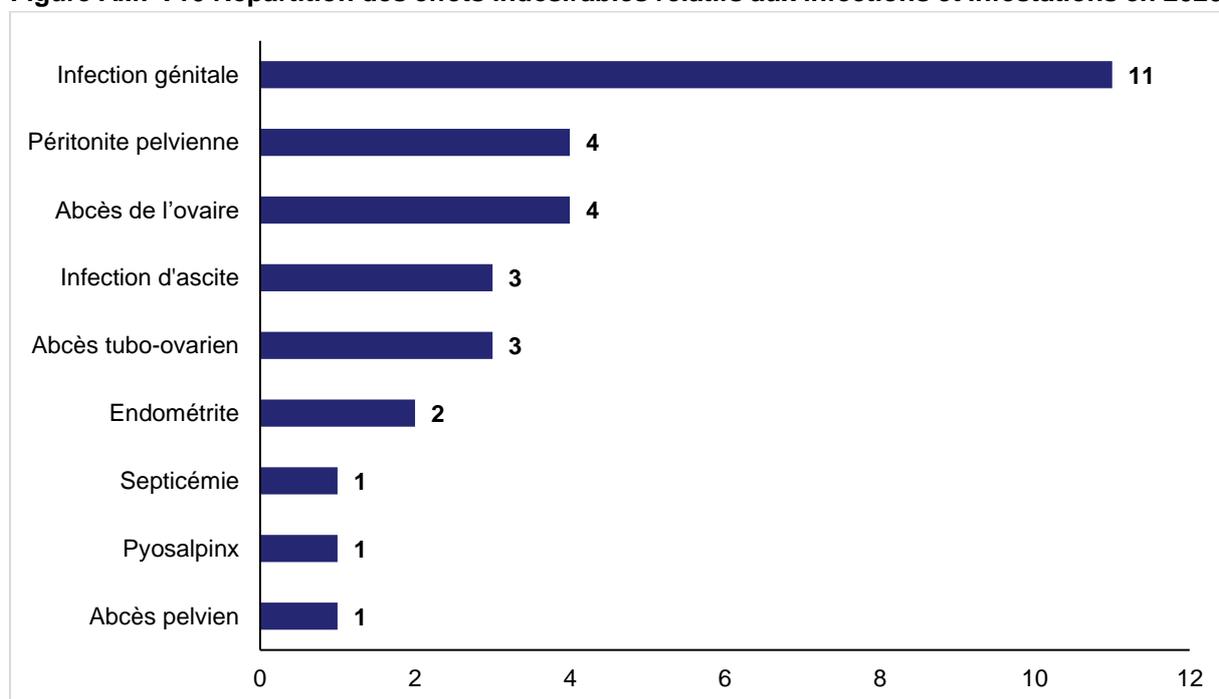
La patiente est hospitalisée pour un accident vasculaire cérébral sur dissection de la carotide gauche. Elle a présenté au décours immédiat de la ponction une poussée d'hypertension artérielle pour laquelle l'anesthésiste lui demande de consulter un cardiologue. La ponction est sans particularité, 22 ovocytes sont obtenus et 6 blastocytes sont congelés.

Suite à la survenue de cet événement et au nombre constant de ces effets indésirables, un groupe de travail sera organisé à l'automne 2021 pour une mise à jour des recommandations et l'élaboration d'outils pratiques pour les professionnels.

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

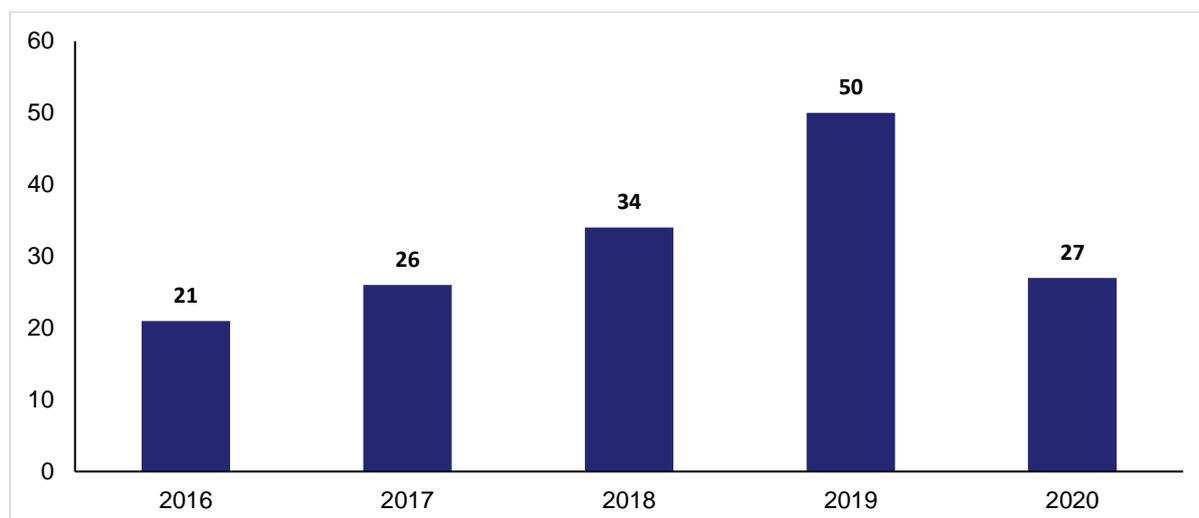
La répartition des effets indésirables relatifs aux infections et infestations en 2020 est représentée ci-dessous.

Figure AMPV10 Répartition des effets indésirables relatifs aux infections et infestations en 2020



En 2020, 8.6% des déclarations d'effets indésirables concernent des complications relatives aux infections et aux infestations (27/313). Ces événements infectieux au décours de ponctions folliculaires concernent principalement des infections liées aux organes de reproduction. Parmi ces 27 infections, 5 sont survenues en post-TEC, une est survenue chez des patientes prises en charge en préservation de la fertilité et une est survenue après insémination.

Figure AMPV11 Evolution des événements infectieux de 2016 à 2020



Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Infection génitale haute

La patiente est hospitalisée pour douleurs pelviennes et fièvre survenues 48h après la ponction ; elle est suivie pour une endométriose sévère. Lors de la ponction, l'aiguille est passée par les endométriomes.

Devant ces signes infectieux une antibiothérapie probabiliste est débutée (FLAGYL® et doxycycline) ; par ailleurs, le bilan complémentaire (scanner abdomino-pelvien, PV, ECBU et hémoculture) est normal. Sept jours après l'arrêt de ce premier traitement, la patiente présente à nouveau de la fièvre et des douleurs pelviennes. Un traitement chirurgical est décidé pour ponction des endométriomes par voie vaginale au bloc sous anesthésie générale avec lavage bétadiné. La bactériologie du liquide ponctionné retrouve une *Escherichia coli* sensible à l'Augmentin®. L'évolution clinique est favorable sous traitement par Augmentin® (21 jours).

Choc septique

La patiente présente un choc septique en fin du 1er trimestre d'une grossesse obtenue par transfert de 2 embryons décongelés.

Malgré une prise en charge adaptée, l'évolution clinique est défavorable et conduit à une fausse couche spontanée des deux fœtus.

Quelques jours avant le TEC, un prélèvement vaginal est pratiqué et met en évidence une vaginose à *Gardnerella vaginalis*. Le transfert est effectué selon la procédure habituelle, lavage local au sérum physiologique et une antisepsie locale sans antibioprophylaxie particulière. Un autre prélèvement vaginal pratiqué lors de l'hospitalisation met en évidence une infection à bacilles Gram négatif sensibles aux céphalosporines de 3ème génération qui ont été prescrites dès le début de l'hospitalisation. Il est aussi pratiqué une hémoculture qui retrouve les mêmes résultats.

L'imputabilité de l'AMP dans le processus infectieux en cours de grossesse n'a pu être déterminé mais semble plutôt exclue (*Gardnerella vaginalis* sont des germes banals et ne n'ont pas été retrouvés sur 2eme PV).

Pelvipéritonite post-ponction d'ovocytes

Avant l'AMP, la patiente a effectué un prélèvement vaginal qui s'est révélé négatif. Le jour de la ponction, une décontamination vaginale est réalisée.

Devant l'absence de facteur de risque, la ponction est réalisée sans aucune antibioprophylaxie. La ponction ovocytaire n'a pas permis de récupérer d'ovocytes.

Quinze jours après la ponction, la patiente est hospitalisée pour douleurs abdominales, et hyperthermie. La cœlioscopie montre une infection génitale haute avec kyste dermoïde abcédé et la tomodensitométrie (TDM) confirme une pelvipéritonite (germe *Prevotella Bivia*). La patiente est hospitalisée pendant 10 jours. Une annexectomie droite et une omentectomie sous colique sont réalisées. L'évolution clinique est satisfaisante.

V.2.3.4 Autres effets indésirables

La répartition des effets indésirables relatifs aux autres SOC's en 2020 (en dehors des SOC's 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 2020

| MedDRA_System organ class (SOC) | MedDRA_PREFERRED term (PT) | Nombre de déclarations |
|---|--------------------------------------|------------------------|
| Affections cardiaques | Tachycardie supraventriculaire | 1 |
| Affections congénitales, familiales et génétiques | Agénésie du corps calleux | 1 |
| | Caryotype anormal | 1 |
| | Fente labiale et palatine | 1 |
| | Syndrome de Binder | 1 |
| | Tétralogie de Fallot | 1 |
| Affections du système immunitaire | Choc anaphylactique | 2 |
| Affections du système nerveux | Crise tonico-clonique | 1 |
| Affections gastro-intestinales | Pancréatite aiguë | 1 |
| Affections gravidiques, puerpérales et périnatales | Fausse couche | 1 |
| Affections hépatobiliaires | Calcul intrahépatique | 1 |
| Affections psychiatriques | Crise psychogène | 1 |
| Lésions, intoxications et complications d'interventions | Lésion à la vessie | 4 |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fièvre | 1 |
| | Malaise | 1 |
| | Réaction indésirable à un médicament | 1 |

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Colique hépatique

La patiente présente initialement un syndrome d'hyperstimulation classique. Malgré une prise en charge adaptée, des douleurs persistent et des investigations complémentaires sont prescrites. L'échographie abdominale met en évidence une vésicule biliaire lithiasique ; la migration du calcul a majoré la symptomatologie initiale.

Choc anaphylactique

La patiente est au bloc opératoire et déjà sédaturée par propofol et remifentanyl, Au décours de la perfusion d'Augmentin® en pré-ponction, elle présente alors un choc anaphylactique de grade III dont l'évolution est favorable sous traitement. D'autres traitements peuvent être mis en cause car administrés au même moment : les anti-inflammatoires non stéroïdiens et la Xylocaine®. La ponction est annulée et une consultation en allergologie est programmée.

Il est conclu à une allergie à l'Augmentin®.

Lésion vésicale

La patiente est prise en charge pour une hématurie macroscopique après ponction. Une cystoscopie est réalisée en urgence, un décaillotage et la coagulation d'une artériole sont nécessaires pour stopper le saignement. Par ailleurs, devant une baisse significative de l'hémoglobine, deux culots de concentrés de globules rouges (CGR) sont transfusés. La patiente est hospitalisée 3 jours. L'évolution clinique est favorable. La ponction a été réalisée par un médecin expérimenté et la patiente ne présente aucun facteur de risque particulier.

Dans les suites de cet événement, la procédure pré-ponction est revue : une étape de contrôle de la vidange vésicale est ajoutée y associant éventuellement un sondage vésical si nécessaire.

Crise comitiale

La patiente présente une crise comitiale 2 heures après le déclenchement de l'ovulation. Cette patiente de 32 ans est prise en charge pour une première tentative d'AMP dans un contexte d'une endométriose stade 4 et d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP).

Un bilan neurologique est aussitôt réalisé et l'IRM met en évidence un méningiome sous cortical. Un traitement par Keppra® et Solupred® est débuté, la ponction est annulée.

Dans les suites de ce cas dont elle a été informée, la Société de Médecine de la Reproduction a initié une enquête en février 2021 afin d'identifier s'il est possible d'établir une conduite à tenir préventive commune vis-à-vis des patientes ayant reçu des progestatifs avec risque de développer un méningiome dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation.

Pour rappel, en 2019, l'ANSM avait alerté les professionnels de santé et les femmes sur le risque de méningiome associé à l'utilisation d'acétate de nomégestrol (Lutényl® et génériques) et d'acétate de chlormadinone (Lutéran® et génériques) : <https://ansm.sante.fr/actualites/lutenyl-luteran-et-generiques-recommandations-preliminaires-suite-a-la-confirmation-du-sur-risque-de-meningiome>

V.2.4 Evénements donneur/donneuse

Parmi les 313 effets indésirables, 2 déclarations concernaient les donneuses d'ovocytes.

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

| MedDRA_System organ class (SOC) | MedDRA_Preferred term (PT) | Nombre de déclarations |
|---|---|------------------------|
| Affections des organes de reproduction et du sein | Syndrome d'hyperstimulation des ovaires | 1 |
| Affections vasculaires | Hémopéritoine | 1 |

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Hémopéritoine

La donneuse présente 4 heures après la ponction folliculaire des douleurs pelviennes importantes pour lesquelles elle consulte en urgence. Une coéloscopie est pratiquée en urgence et la donneuse reste hospitalisée 3 jours. Compte tenu de la mauvaise tolérance clinique de cet hémopéritoine, la transfusion d'un concentré de globules rouges est prescrite.

V.2.5 Evénements enfants issus d'une AMP

Parmi les 313 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_System organ class (SOC) | MedDRA_PREFERRED term (PT) | Nombre de déclarations |
|---|----------------------------|------------------------|
| Affections congénitales, familiales et génétiques | Agénésie du corps calleux | 1 |
| | Caryotype anormal | 1 |
| | Syndrome de Binder | 1 |
| | Tétralogie de Fallot* | 1 |
| | Fente labiale et palatine* | 1 |

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Découverte d'une malformation de type de tétralogie de Fallot et fente labiopalatine chez un nouveau-né issu d'un don d'ovocyte. L'indication de cette AMP est une insuffisance ovarienne prématurée (IOP) chez une patiente de 44 ans et un risque viral HIV+ (monsieur). La grossesse est marquée par un diabète gestationnel. L'enfant né à 36 SA+5 est pris en charge en néonatalogie et transféré pour une prise en charge chirurgicale cardiologique. L'étude du caryotype montre une absence d'anomalies (trisomies, délétions du chromosome 22).

Découverte d'une agénésie du corps calleux au cours d'une grossesse issue d'une insémination avec don de spermatozoïdes.

Dans un premier temps et en attendant les résultats des examens en cours, le centre met en place les mesures suivantes :

- Interruption de l'utilisation des paillettes du donneur concerné ;
- Vérification des résultats des utilisations antérieures de ce donneur (pas de grossesse en cours, une naissance d'un enfant en bonne santé).

L'analyse chromosomique par puce ADN permet de retrouver une délétion transmise chez l'enfant par sa mère. De ce fait, étant donné que l'anomalie génétique est héritée de la mère, il n'y a pas de raison d'exclure les paillettes du donneur qui sont réintégrées dans le circuit.

Un Cecos reçoit l'information suivante : chez un enfant issu de don, il a été découvert l'anomalie chromosomique suivante 47 XYY, l'enfant est en bonne santé. Ce diagnostic a été posé en pré conceptionnel mais n'est transmis qu'a posteriori. Dans un premier temps, les paillettes restantes du donneur sont retirées du don, d'autant que le quota des naissances est presque atteint, Sept enfants sont nés issus de ses dons et sont en bonne santé, une grossesse est en cours. L'avis du généticien référent est sollicité et finalement, considérant l'anomalie retrouvée, aucun argument n'est retenu pour retirer les paillettes du circuit du don.

Il est découvert un syndrome de Binder en anténatal. La patiente souhaite poursuivre la grossesse. L'accouchement se fait par césarienne, en urgence pour métrorragies sur vaisseau prœvia et l'enfant est transféré en réanimation néonatale pour détresse respiratoire du au syndrome de Binder. L'évolution est favorable, un suivi ORL et maxillo-facial est mis en place. A noter que la mère est suivie pour un VIH + sous trithérapie (CV indétectable). La patiente a déjà 2 enfants (dont un par AMP avec transfert d'embryon frais en 2013) sans malformation connue pas d'autre cas connus dans la famille. Cette AMP n'est pas issue d'un don, il ne reste plus d'embryons congelés.

V.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.

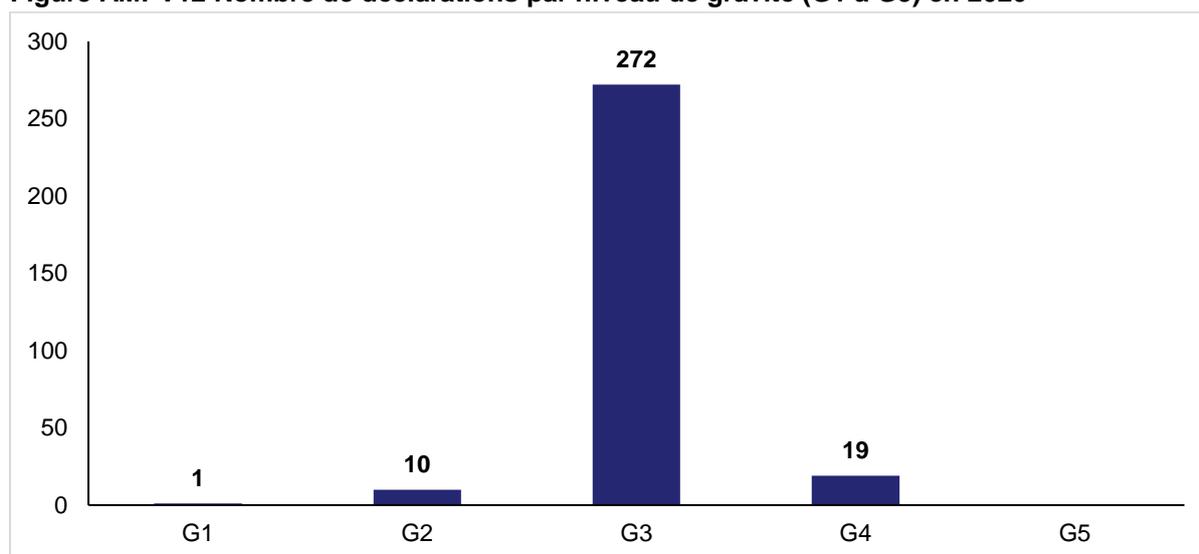
Il existe 5 niveaux de gravité allant de G1 à G5 dont les définitions sont explicitées dans le tableau ci-dessous.

| | 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 2020 est présentée sur la figure ci-dessous.

Figure AMPV12 Nombre de déclarations par niveau de gravité (G1 à G5) en 2020



En 2020, les effets indésirables graves (gravité G3 et au-delà) représentent 96.4% (n= 291) déclarations d'effets indésirables. Cette proportion importante d'effets indésirables graves est directement liée au nombre de SHO avec hospitalisation qui sont déclarées et cotées avec une gravité G3. La fréquence des déclarations d'effets indésirables avec hospitalisation en 2020 est reportée ci-dessous.

Tableau AMPV7 : Nombre d'hospitalisations pour effets indésirables (2020)

| Conséquences | N |
|--|------------|
| Hospitalisation sans mise en jeu du pronostic vital | 260 |
| Hospitalisation et mise en jeu du pronostic vital | 24 |
| Hospitalisation et mise en jeu du pronostic vital non connue | 8 |
| Hospitalisation non renseignée | 2 |
| Aucune hospitalisation | 8 |
| Total (événements chez le patient) | 302 |

On constate que 96.7% des EI déclarés ont entraîné une hospitalisation.

Cette information n'a pas été transmise pour 0.7% des déclarations. Parmi les EI ayant nécessité une hospitalisation, environ 8% (24/302) 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 2020

| MedDRA_PREFERRED term (PT) | N* | Moyenne | Écart-type | Médiane |
|---|------------|------------|------------|----------|
| ND | 5 | 3,4 | 2,7 | 3 |
| Abcès de l'ovaire | 4 | 7,3 | 5,9 | 4,5 |
| Abcès pelvien | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Abcès tubo-ovarien | 3 | 5,3 | 1,2 | 6 |
| Accident vasculaire cérébral hémorragique | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Choc anaphylactique | 2 | 9,0 | 0 | 9 |
| Crise psychogène | 1 | 1,0 | 0 | 1 |
| Crise tonico-clonique | 1 | 2,0 | 0 | 2 |
| Douleur pelvienne | 3 | 3,3 | 2,5 | 3 |
| Embolie pulmonaire | 4 | 5,5 | 1,0 | 6 |
| Endométrite | 2 | 3,5 | 0,7 | 3,5 |
| Fausse couche | 1 | 2,0 | 0 | 2 |
| Fièvre | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Hématome de l'ovaire | 2 | 1,5 | 0,7 | 1,5 |
| Hémopéritoine | 61 | 2,7 | 1,6 | 2 |
| Hémorragie pelvienne | 1 | 2,0 | 0 | 2 |
| Infection génitale | 11 | 5,4 | 2,5 | 5 |
| Lésion à la vessie | 4 | 2,8 | 0,5 | 3 |
| Pyosalpinx | 1 | 7,0 | 0 | 7 |
| Péritonite pelvienne | 4 | 8,5 | 1,9 | 9 |
| Septicémie | 1 | 2,0 | 0 | 2 |
| Syndrome de Binder | 1 | 4,0 | 0 | 4 |
| Syndrome d'hyperstimulation des ovaires | 166 | 5,9 | 3,8 | 5 |
| Tachycardie supraventriculaire | 1 | 1,0 | 0 | 1 |
| Thrombose de la veine jugulaire | 1 | 2,0 | 0 | 2 |
| Thrombose veineuse profonde de la jambe | 1 | 6,0 | 0 | 6 |
| Torsion annexielle | 8 | 2,3 | 1,9 | 1 |
| Total | 292 | 4,0 | 2,1 | 3 |

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

Le nombre total de jours d'hospitalisation de l'ensemble des EI déclarés représente 1359 jours.

Pour l'ensemble des effets indésirables avec hospitalisation, la durée moyenne du séjour a été de quatre jours avec une médiane à 3 jours. En 2020, les durées moyennes d'hospitalisation les plus longues s'observent pour les chocs anaphylactiques, les accidents thromboemboliques et les complications infectieuses (abcès tubo-ovarien, péritonite pelvienne, pyosalpinx...).

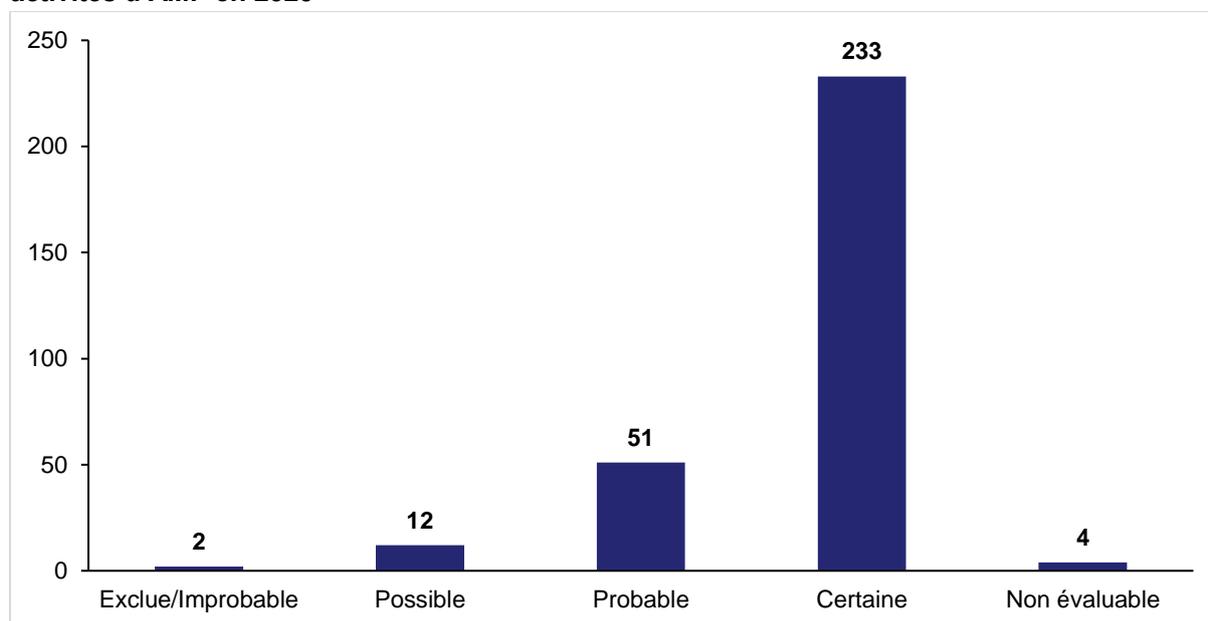
V.2.7 Imputabilité

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'événement 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 AMPVigie 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 2020



L'imputabilité des effets indésirables déclarés a été évaluée le plus souvent comme certaine (77%) en raison d'un lien connu entre l'activité d'AMP et la survenue de l'effet indésirable. Cette relation est quasi systématique pour les syndromes d'hyperstimulation ovarienne et d'hémopéritoine.

Pour 2 déclarations, l'imputabilité a finalement été évaluée comme « exclue/Improbable ». Il s'agissait d'une infection en pré-ponction et d'une agénésie du corps calleux chez un enfant issu d'un don avec délétion transmise par sa mère.

Pour 4 déclarations, l'imputabilité a été évaluée comme « Non évaluable ». Il s'agissait essentiellement de déclarations d'effets indésirables chez les enfants.

V.2.8 Actions entreprises par les centres

En 2020, 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 2020

| Indicateurs | N |
|--|------------|
| Mesures concernant le(s) patient(s)/couple(s) | 130 |
| Mesures concernant l'équipement - le matériel | 5 |
| Mesures concernant le système d'information | 6 |
| Mesures concernant les locaux | 1 |
| Mesures concernant le personnel | 14 |
| Mesures organisationnelles concernant le processus d'AMP | 12 |
| Autre(s) | 13 |
| Total | 181 |
| Nombre de centres | 38 |
| Nombre de déclarations | 149 |

Des mesures correctives ont été mises en place par 38 centres d'AMP sur les 65 centres ayant déclaré un effet indésirable, ce qui représente 58% (38/65) des centres. Il s'agissait, dans 87% (130/149) des déclarations, de mesures concernant le patient ou le couple. A la lecture des déclarations, on constate que le plus souvent les mesures décrites sont en fait des mesures de prise en charge et non des mesures correctives d'amélioration des pratiques. Dans 9% des déclarations, les centres ont mis en place des mesures concernant le personnel et dans 8% des cas, les centres ont mis en place des mesures de type organisationnelle concernant le processus.

V.2.9 Transmission à une autre vigilance

En 2020, 15.2% des déclarations d'effets indésirables (46/302), ont fait l'objet d'un signalement à une autre vigilance.

Tableau AMPV10 Transmission d'une déclaration d'effet indésirable à une autre vigilance sanitaire en 2020

| Indicateurs | N |
|-------------------------------|-----------|
| Pharmacovigilance | 39 |
| Matéiovigilance | 1 |
| Autres | 6 |
| Total | 46 |
| Nombre de centres | 6 |
| Nombre de déclarations | 46 |

V.3 Incidents

V.3.1 Chiffres clés

Parmi les 387 déclarations d'événements indésirables, l'Agence a reçu 85 déclarations d'incidents, cela représente environ 22% de l'ensemble 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.

V.3.2 Répartition des incidents par étape du processus

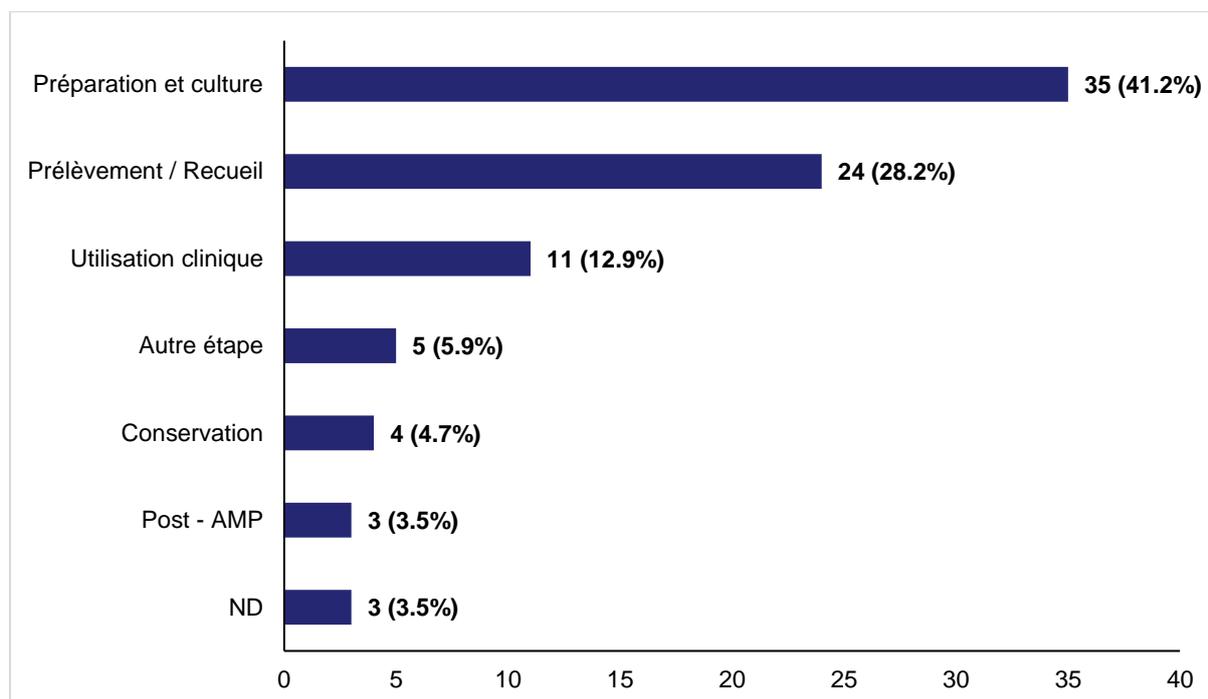
En 2017, un nouveau thesaurus a été élaboré en se basant sur les étapes de survenue de l'incident (cf. Annexe III). L'objectif de cette classification est de permettre d'identifier l'étape ayant fait l'objet d'une défaillance dans le processus et de cibler ainsi le plus précisément possible l'étape à laquelle des actions correctives doivent être mises en place. Si plusieurs étapes peuvent être identifiées, l'étape de référence est celle la plus en amont du processus.

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 (2020)



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 (41%), le recueil ou le prélèvement des gamètes (28%) et l'utilisation clinique (13%).

En 2020, les incidents survenant lors de la préparation et de la culture représentent une part plus importante des déclarations d'incidents qu'en 2019 (33% en 2019 vs 41% en 2020). C'est également le cas de l'étape du recueil ou du prélèvement des gamètes (20% en 2019 vs 28% en 2020). Cette augmentation proportionnelle s'explique par la baisse des déclarations « Autres » notamment liées à la problématique du matériel Thermofisher® (19% en 2019 vs 6% en 2020).

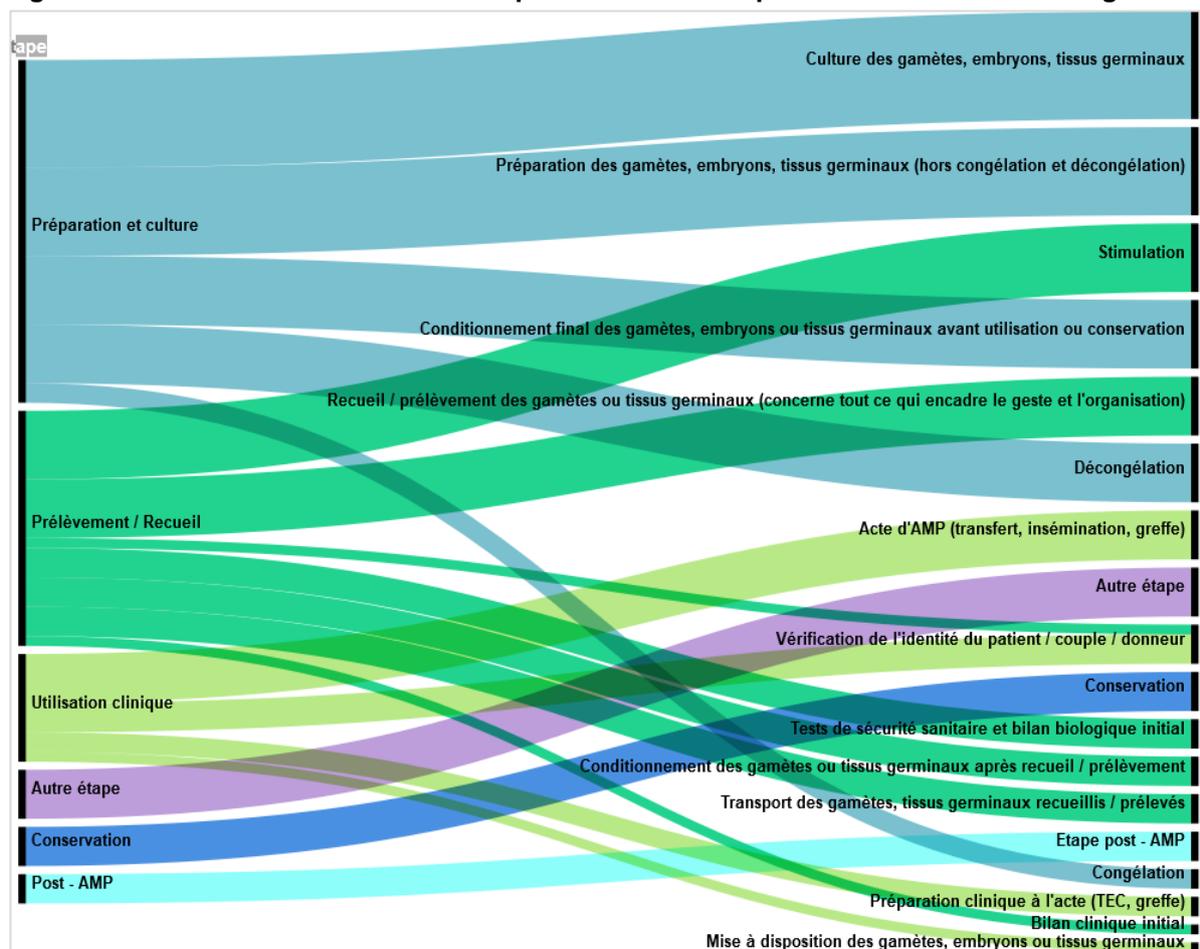
Une analyse plus détaillée de ces incidents est présentée dans le chapitre suivant.

V.3.3 Répartition des incidents par sous-étape du processus

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

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 (hors congélation et décongélation)
- La stimulation

V.3.4 Répartition des incidents par cause

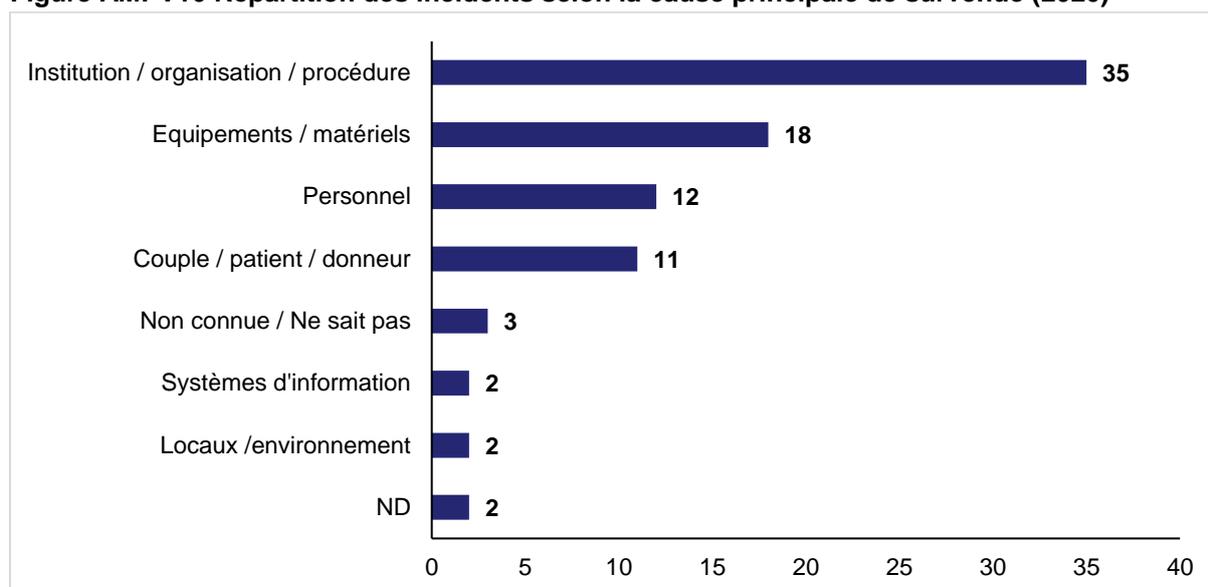
Un thesaurus des causes a été mis en place en 2017. Nous avons identifié 6 causes possibles à l'origine des incidents :

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

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

La répartition des incidents déclarés en 2020 selon la cause principale de survenue est représentée ci-dessous.

Figure AMPV16 Répartition des incidents selon la cause principale de survenue (2020)



On constate que ces incidents sont principalement reliés à un facteur organisationnel (41%), à des incidents relatifs à l'équipement / matériel (21%), ou à l'humain (maladresse, difficulté ou erreur liée à la gestuelle technique) (14%).

V.3.5 Les incidents par thématiques

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

La répartition des incidents déclarés en 2020 selon la thématique est représentée ci-dessous dans le tableau AMPV11.

Tableau AMPV11 Répartition des incidents déclarés en 2020 selon la thématique

| Thématique | Nombre de déclarations |
|---|------------------------|
| Incidents de manipulation hors chutes | 21 |
| Anomalie(s) lors du process d'identification | 8 |
| Défaut(s) organisationnel(s) de l'acte d'AMP | 7 |
| Erreur(s) dans le traitement hormonal - prescription/ administration/prise | 7 |
| Non-respect des consignes de prescription | 6 |
| Incidents liés à l'utilisation de matériel défectueux (hors incubateurs et cuves) | 5 |
| Autres | 4 |
| Chute(s) matériel | 4 |
| Incident(s) relatif(s) aux incubateurs | 4 |
| Contamination(s) des cultures | 3 |
| ND | 2 |
| Anomalie(s) lors du stockage des paillettes | 2 |
| Découverte(s) a posteriori d'examens biologiques anormaux | 2 |
| Incident(s) relatif(s) aux cuves | 2 |
| Information post-don | 2 |
| Non disponibilité des tests de sécurité sanitaire | 2 |
| Perturbation(s) environnementale(s) | 2 |
| Anomalie(s) de gestion du planning de décongélation | 1 |
| Choix des embryons avant le transfert | 1 |
| Total | 85 |

En 2020, les 3 types d'incidents les plus fréquents sont :

- Les incidents de manipulation hors chutes (25%) ;
- Les anomalies lors du process d'identification (9%) ;
- Les défauts organisationnels de l'acte d'AMP et les erreurs dans le traitement hormonal (8%).

Des exemples de déclarations d'intérêt sont présentées ci-dessous.

a. Incidents de manipulation hors chutes (maladresse, oubli, difficultés d'utilisation de matériel, ...)

Pour l'année 2020, 21 déclarations ont été classées dans la catégorie incident(s) de manipulation, hors chutes.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Au décours d'une culture embryonnaire à J5, on retrouve un embryon pouvant être transféré et 3 embryons pouvant être congelés. La congélation de ces 3 embryons surnuméraires est réalisée le matin. A la fin de la congélation, le technicien ne s'aperçoit pas qu'il reste l'embryon à transférer et jette la boîte de culture le contenant. Ainsi au moment du transfert, on ne retrouve plus d'embryon. Le biologiste propose de décaler le transfert au cycle suivant ou de décongeler un embryon surnuméraire (congelé le matin même). En accord avec le couple de patients, le transfert est maintenu avec un embryon congelé le matin même.

Dans les suites de cet incident, la procédure est modifiée : à la fin d'une culture, la boîte est désormais placée dans une étuve de transition (cartographiée et sous 6% de CO2) pendant 48 heures, et une double vérification doit être effectuée avant destruction.

Le tube contenant le thermobouton (surveillance continue de la température de la mallette de transport) est utilisé par l'infirmière de bloc pour recueillir le liquide folliculaire au cours de la ponction au lieu d'un tube stérile.

A la suite de cet incident, les procédures sont modifiées :

- Rajout de la mention " ne pas manipuler le tube contenant le thermobouton" sur la fiche de traçabilité de transport de liquide folliculaire à l'attention du personnel du bloc opératoire.
- Présentation d'une nouvelle version de la fiche en réunion avec les gynécologues et envoi de celle-ci au responsable assurance qualité de l'établissement.

b. Anomalie(s) lors du process d'identification

Huit déclarations concernaient en 2020 une ou des anomalies lors du process d'identification.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Sur la paillasse de préparation de sperme, on constate une inversion dans la prise d'étiquette pour mettre sur le tube de lavage après gradient entre les 2 spermes du jour. L'identito-vigilance par le système RI Witness® est bonne car les prélèvements de sperme ont bien été préparés séquentiellement et séparément sous le PSM (traçabilité complète depuis l'installation en cabine). Mais les étiquettes prises pour identifier le tube de lavage ont été inversées. Les deux patients sont ré-installés pour un nouveau recueil de sperme et les précédents prélèvements éliminés pour écarter le moindre doute.

Le protocole de préparation de sperme est repris intégralement. Il est mis en évidence que malgré le système RI Witness® et la préparation séquentielle des prélèvements, l'étiquette patient pour identifier le tube de lavage, en plus de la puce RI Witness®, a été prise dans le dossier patient sur la paillasse (étiquettes agrafées à la feuille de paillasse) et qu'une erreur peut survenir à cette étape.

Suite à cet incident, la procédure a été modifiée pour ne plus aller chercher l'étiquette supplémentaire dans le dossier patient. L'étiquette est décollée du gradient vers le tube de lavage.

Les boîtes de culture de deux femmes portant le même nom d'épouse et le même nom de naissance sont placées dans le même incubateur. Les embryons sont au même stade de culture (J3).

Pour Madame A :

- 21 ovocytes-19 matures micro-injectés,
- 12 des ovocytes sont placés dans une boîte dans l'embryoscope et non déplacés jusqu'au J5,
- Congélation de 4 blastocystes ; 7 placés dans une boîte de culture en incubateur,
- A J1 : 3 fécondés.

Devant un risque de HSO, il est décidé une congélation totale pour transfert différé.

Pour Madame B :

- TEC J3,
- Deux embryons décongelés mais un seul a repris son développement.

Lors du transfert de Madame B, la boîte de Madame A est sortie et un des 3 embryons est transféré à Madame B. La procédure de double vérification avait été faite pour les identités des deux patientes et l'identification de la boîte. Cependant, la boîte de Madame B et celle de Madame A étaient identifiées de la même façon sans mention de la date de naissance ni du NIP. La couleur d'étiquette différente pour les procédures « TEF » / « TEC » n'a pas alerté la personne responsable du transfert. Après le transfert d'un embryon à Madame B et la vérification de la vacuité du cathéter, la boîte de culture de Madame A a été jetée sans vérification des autres micro-gouttes. A l'ouverture de l'incubateur, l'absence de boîte de culture de Mme A et la présence résiduelle de la boîte de Mme B ont été constatées et l'équipe clinico-biologique a été alertée.

Madame B est re-convoquée en urgence le même jour.

Le couple est informé et convient de la nécessité absolue d'empêcher l'implantation : un DIU est posé sous échographie et un traitement par ulipristal est initié. Un rendez-vous de contrôle est donné à 15 jours. La boîte de culture étant toujours dans l'incubateur, l'embryon destiné au transfert est re-vitrifié.

Le couple A est revu et informé de l'événement.

A la suite de cet incident, le centre d'AMP a revu l'ensemble des procédures suivantes :

- Préparation des boîtes de recueil ovocytaire et de culture embryonnaire ;
- Procédure de gestion des homonymies ;
- Transfert embryonnaire ;
- Procédure de double-vérification ;
- Procédure d'étiquetage des portes des chambres de l'incubateur.

Ces procédures ont été rédigées par l'équipe biologique et validées par l'ensemble des acteurs et responsables. Elles couvrent les dysfonctionnements survenus lors de cet incident (rajout de la date de naissance sur les étiquettes, mise en place d'une procédure de gestion des homonymies, double vérification, procédure écrite d'étiquetage de l'incubateur...).

c. Défaut(s) organisationnel(s) de l'acte d'AMP (retard, inversion passage de l'acte d'AMP)

Cette année 2020 fait état de sept déclarations concernant un ou des défauts organisationnels lors de l'acte d'AMP.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Le matin à l'arrivée dans le centre, il est constaté l'impossibilité de se connecter à l'application métier, aucune liaison n'est possible avec la base de données de tous les postes testés et de ce fait, impossibilité d'accéder aux dossiers patients, couples, tentatives... Des difficultés de connexions avaient été signalées au service informatique dans la semaine précédente. Le service informatique de l'établissement, la société informatique et le directeur de garde de l'établissement ont été contactés et des solutions dégradées ont été mises en œuvre.

Cet incident a entraîné : des retards dans l'organisation des transferts du jour, l'impossibilité de tracer sur le logiciel (dossier informatique patient) les suivis patients/couples, et surtout le risque d'incidents d'identité-vigilance.

La société informatique et le service département d'informatique de l'établissement, ont solutionné le problème.

Une patiente est déclenchée au Décapeptyl® sans Ovitrelle®. Un freeze all est envisagé par l'équipe clinique, et ni la patiente ni l'équipe biologique n'en sont informées. La patiente arrive au centre pour un transfert d'embryon frais (TEF) à J3 mais cet acte est annulé car le biologiste se rend compte que la stimulation qui a été réalisée est incompatible avec un TEF. L'enquête met en évidence que le praticien qui a initié la prise en charge de la patiente n'a pas suivi celle-ci en continu et n'a pas pu transmettre ses consignes à l'équipe de biologistes.

Dans les suites de cet incident, il a été décidé de ne pas faire de transfert frais lors d'un déclenchement au Décapeptyl®, d'informer les patients dès le jour du déclenchement du freeze-all à venir et de remplir toutes les consignes cliniques de la prise en charge des patients dans le logiciel pour faciliter la communication pluridisciplinaire dans le centre.

Le délai d'acheminement d'un prélèvement de sperme réalisé en chambre en vue de congélation dans le cadre d'une préservation de la fertilité est supérieur à 4 heures. Le recueil est fait vers 9h00. Le service clinique est joint à 9h30 par le CECOS et explique que le prélèvement est en cours d'acheminement. Cependant le prélèvement arrive au CECOS à 14h00 après de nombreux appels au service clinique.

Il est mis en évidence un dysfonctionnement dans le circuit d'acheminement des prélèvements du site vers le CECOS.

Le prélèvement de sperme a été analysé dès réception, les paramètres spermatiques sont altérés et la congélation impossible. Le patient est convoqué sur place le lendemain, pour un nouveau prélèvement de sperme.

Le contexte épidémique de la COVID19 a certainement été un facteur aggravant.

Suite à cet incident, une procédure relative aux recueils de sperme en chambre durant la période d'épidémie a été rédigée.

d. Erreur(s) dans le traitement hormonal - prescription/administration/prise (jour, dose, retranscription ordonnance, ...)

Cette année, sept déclarations concernaient une ou des erreurs dans le traitement hormonal, que ce soit dans la prescription, l'administration ou la prise.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Lors de la préservation de la fertilité chez une patiente présentant un adénocarcinome canalaire infiltrant, il est constaté à J5 de la stimulation qu'il manque une dose de gonadotrophine. La pharmacie n'a pas délivré la totalité de la prescription et la stimulation a donc dû être interrompue. Les consignes de délivrance étaient spécifiées sur l'ordonnance de l'établissement. La pharmacie est contactée pour avertir de la survenue de cet incident en vue d'une attention particulière sur ce type de prescription.

Pour une patiente suivie pour FIV, l'ordonnance de déclenchement d'ovulation est donnée à J0. L'information donnée oralement est de déclencher à J1 pour une ponction à J3. Cependant sur l'ordonnance il était noté "faire Ovitrelle ce soir". Il y a donc erreur sur la date d'injection il en résulte une ponction blanche suite à la contradiction entre les informations orales et les infos écrites. Dans les suites de cet incident, le centre précise maintenant ne plus remettre d'ordonnances avec informations contradictoires.

e. Non-respect des consignes de prescription (choix de l'embryon à congeler ou à transférer, nombre d'embryons à transférer, nombre d'embryons à décongeler, ...)

Les déclarations concernant le non-respect des consignes de prescription étaient au nombre de six cette année.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Au moment de la vitrification d'embryons surnuméraires à J5, la biologiste constate l'absence de l'embryon numéro 2 (issu de 3 pronuclei (PN)) et la présence de l'embryon numéro 3 qui aurait dû être transféré. La technicienne a transféré l'embryon destiné à être détruit en se trompant lors du montage de l'embryon dans le cathéter. L'embryon du puit 2 a été pris à la place de celui du puit 3. Or les puits sont numérotés dans les boîtes de culture. Le clinicien est informé de l'erreur, la patiente également.

Les suites de cet incident mettent en évidence une erreur de vigilance et un non-respect de la procédure du mode de transfert.

La procédure de transfert d'embryon est mise à jour : au cours de la vérification par un deuxième opérateur de l'identité-vigilance, l'identité numérique de l'embryon à transférer ou à congeler est également contrôlée.

Un rappel à la vigilance est fait à l'ensemble de l'équipe ainsi qu'une information sur la mise à jour de la procédure de transfert.

Des embryons obtenus sur une ponction faite en fin de cycle folliculaire chez une patiente incluse dans un protocole de deuxième ponction en phase lutéale ont été transférés au lieu d'être congelés comme le prévoyait le protocole. La muqueuse étant inadaptée à ce moment-là, les embryons ne pouvaient pas s'implanter.

Cette erreur a mis en évidence la nécessité d'une meilleure coordination à l'intérieur de l'équipe clinique et de l'équipe biologique, ainsi que le manque de signalétique et de consignes claires sur un dossier inclus dans un protocole particulier.

A la suite de cet incident, il y a eu la mise en place d'une signalétique spécifique des dossiers inclus dans un protocole, une amélioration du mode d'information des différents intervenants sur un dossier nécessitant une prise en charge particulière et une amélioration de l'information des personnels et de la signalétique des dossiers inclus dans un protocole.

f. Incidents liés à l'utilisation de matériel défectueux (concernant un seul matériel, un lot, une référence, hors incubateurs et cuves...)

Cinq déclarations ont concerné des incidents liés à l'utilisation de matériel défectueux.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Entre septembre et novembre 2020, il est observé une augmentation de la fréquence d'embryons non retrouvés lors de la décongélation. Il est aussi constaté que quasi systématiquement les embryons initialement non retrouvés ont été retrouvés dans le fourreau de la paillette. Or il existe dans la procédure une étape de vérification systématique du contenu du fourreau des paillettes. Pour tous les embryons retrouvés, la qualité est dégradée.

Cet événement concerne 16 couples et 17 embryons.

L'analyse a conduit à suspecter prioritairement deux causes :

- Un excès de milieu lors du dépôt de l'embryon au moment de la congélation (opérateur dépendant), hypothèse finalement exclue lors de l'analyse rétrospective des dossiers.
- Un problème technique lié à un changement de soudeuse dont la mise en place est contemporaine à la période de congélation des embryons concernés par cet incident de décongélation. Le problème de soudeuse semble corrélé à une vibration excessive lors de la soudure, qui conduit à la migration de l'embryon déposé dans la paillette dans le fourreau de celle-ci. Cette observation semble cohérente avec la récupération d'embryons dans les fourreaux des paillettes.

Immédiatement, la soudeuse suspectée a été exclue du circuit d'utilisation et remplacée par un modèle fonctionnel préalablement testé. Une maintenance concernant la soudeuse défectueuse est programmée. Concernant les patients, l'information leur a été délivrée.

g. Chute(s) matériel (boîte, cathéter, tubes, paillettes, ...)

Quatre déclarations concernaient une ou des chutes de divers matériels.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Une ponction ovocytaire pour préservation de la fertilité est réalisée. Lors du transport de la mallette contenant les tubes de la ponction, de la salle de ponction à la salle de permutation, les roues du chariot se bloquent et la mallette tombe à terre. Dans sa chute, les charnières de la mallette se sont fracturées, les tubes sont tombés, un s'est brisé au sol et le liquide folliculaire s'est répandu par terre. Les tubes intacts ont été remis dans une mallette neuve à 37°C et ont été techniqués par le biologiste de la reproduction après nettoyage extérieur de chacun. Le tube cassé a été jeté. Cet incident a entraîné une perte potentielle des ovocytes contenu dans ce tube : 6 follicules ponctionnés et 5 recueillis.

Suite à cet incident, une révision des procédures concernant l'attachement des mallettes a été effectuée.

h. Incident(s) relatif(s) aux incubateurs (panne, débranchement, défaut d'alimentation en CO2, ...)

En 2020, les déclarations concernant un ou des incidents relatifs aux incubateurs étaient au nombre de quatre.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Une diminution du taux de CO2 dans un incubateur contenant des embryons est observée dans la nuit. Suite à une alerte SMS reçue par le biologiste, celui-ci se déplace immédiatement au laboratoire et change les embryons d'incubateur.

La prise de courant du répartiteur de CO2 faisant la bascule entre les 2 bouteilles de CO2 lorsque l'une des deux est vide est mal branchée. Après avoir rebranché, le réapprovisionnement en CO2 reprend. L'environnement a été appauvri en CO2 (diminution progressive) pendant 30 minutes.

L'impact a priori est estimé limité sur les embryons, et sera vérifié sur le suivi des divisions et des taux de grossesse.

Suite à cet incident, une sensibilisation du personnel (biologistes, techniciennes, équipe de nettoyage) a eu lieu, ainsi qu'une sécurisation des prises de courant pour diminuer le risque de débranchement.

Il est découvert par hasard par un rondier que le mélange trigaz alimentant le bâtiment du centre d'AMP ne correspond pas à celui demandé.

Le mélange demandé pour alimenter des incubateurs de culture d'embryons est composé de CO2 6% O2 5% N2 89% alors que là circule du CO2 5% O2 5% N2 90%.

A ce stade, la date de mise en place de la bouteille n'est pas connue, il manque 45% du volume de la bouteille ; le gaz a été coupé dans le cadre de la baisse d'activité liée au COVID, normalement une bouteille dure 3-4 mois.

Il est donc estimé que potentiellement tous les embryons mis en culture de mi-janvier à mi-mars sont passés par ces incubateurs dits « de paille ». Les embryons y sont déposés à plusieurs reprises mais seulement quelques minutes au cours du processus réalisé au laboratoire. Il n'a pas été noté de baisse des résultats (bon taux de grossesse sur la période, taux de fausse-couche normal) hormis peut-être le taux de fécondation en ICSI (technique où le temps d'attente dans l'incubateur est plus long).

Après analyse plus approfondie, le taux de fécondation en ICSI sur l'avant dernier mois est à la normale basse des indicateurs, similaire aux autres mois de l'année. Ce taux est corrélé à une baisse d'autres indicateurs indépendant du gaz utilisé sur la même période suggérant plutôt une moins bonne population sur la période. Par ailleurs le taux de fécondation en FIVc ou ICSI du mois suivant est normal.

Suite à cet incident et au CREX réalisé, des mesures ont été mises en place :

- Vérifications des livraisons par la pharmacie,
- Traçabilité de l'ouverture des bouteilles par le biomédical,
- Vérification hebdomadaire que toutes les bouteilles du local sont adaptées à la demande.

Par ailleurs, lors du prochain marché avec le fournisseur sera mis en place un protocole sécurisé de livraison (vérification des lieux et horaires de livraison).

i. Contamination(s) des cultures (bactériennes, fongiques, ...)

Trois déclarations d'incidents graves concernaient une contamination des cultures.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Il est constaté la présence de levures dans toutes les gouttes de culture embryonnaire lors de la lecture à J5. La boîte contenant ces cultures était la seule présente dans l'incubateur pendant toute la durée de l'incubation. Un autre couple pris en charge le même jour est indemne de toute contamination.

Différents prélèvements sont adressés au service d'hygiène : les résultats pour l'incubateur sont négatifs, mais le milieu de culture embryonnaire est positif à levures (*Candida tropicalis*). La spermoculture et l'ECBU du conjoint sont négatifs, le prélèvement vaginal de la patiente est positif à *Candida* malgré la prise d'un ovule de Monazol® la veille de la ponction.

Les investigations ont conclu à une contamination du milieu par l'aiguille de ponction ovocytaire, malgré la prise de Monazol® la veille et la désinfection vaginale bétadinée le jour même, toutes deux systématiques avant et lors des ponctions.

j. Anomalie(s) lors du stockage des paillettes (paillette cassée, paillette égarée, ...)

Deux déclarations concernaient une ou des anomalies lors du stockage des paillettes.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Après vitrification ovocytaire, pour préservation de la fertilité, une paillette de 3 ovocytes est retrouvée le lendemain au fond du container de transport, qui après 24 heures ne contient plus d'azote. La paillette retrouvée est complètement décongelée.

Il s'avère qu'au moment du rangement des paillettes dans le visiotube de la cuve, la technicienne n'a pas vérifié en recomptant le nombre de paillettes présentes, persuadée qu'elles étaient toutes dans le visiotube.

Dans les suites de cet incident, un rappel est fait sur la nécessité de recompter les paillettes au moment du rangement final d'un visiotube en cuve d'azote.

k. Découverte(s) a posteriori d'examens biologiques anormaux

Seulement deux déclarations concernaient une ou des découvertes a posteriori d'examens biologiques anormaux.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Lors de la validation biologique du sperme du patient ayant bénéficié d'une 2ème tentative ICSI, le biologiste constate que le patient est traité par VIREAD. Suite à l'investigation du dossier, il s'avère que le patient a une hépatite B en cours de traitement avec une virémie négative mais un antigène HbS positif. Une première tentative a déjà été réalisée dans les mêmes conditions virologiques avec, 6 embryons obtenus mis en culture prolongée, mais pas de blastocyste transféré ni congelé.

Lors de cette deuxième tentative, 10 embryons sont obtenus, 2 embryons vitrifiés à J2 en paillettes « Haute sécurité » ; les 8 autres sont mis en culture prolongée mais aucun embryon surnuméraire n'est vitrifié.

L'information du couple a été faite concernant la nécessité de transférer leurs embryons congelés dans un centre pratiquant l'AMP à risque viral.

Dans les suites de cet événement, un rappel est également fait aux cliniciens concernant les mesures à prendre en adéquation avec l'arrêté du guide des bonnes pratiques en AMP et les résultats des tests de sécurité sanitaire.

Il est découvert que des paillettes de spermatozoïdes d'un patient VHB positif n'ont pas été rangées à l'emplacement adapté. En 2009, les paillettes sont préparées au CECOS dans un contexte de préservation de la fertilité avant une chirurgie lombaire. A ce moment-là, les sérologies sont disponibles mais sont faussement interprétées par le biologiste, en charge du circuit de congélation, qui les considère alors comme négative. Les paillettes suivent donc le circuit de congélation et de stockage principal (hors circuit viral).

Lors d'une relance annuelle, le patient exprimant son souhait de donner ses spermatozoïdes, le dossier est revu et l'erreur d'interprétation des sérologies découverte.

Suite à cet incident, une analyse des paillettes des autres patients du jour a été réalisée. Ces paillettes n'ont pas été utilisées et ont été détruites pour des raisons autres. Il s'agissait du dernier patient pris en charge ce jour-là. Le patient, a été informé de l'impossibilité de donner ses spermatozoïdes, et connaissait son statut sérologique.

I. Incident(s) relatif(s) aux cuves (panne, débranchement, fuite, renversement, ...)

En 2020, deux déclarations concernaient un ou des incidents relatifs aux cuves.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Le biologiste d'astreinte est appelé par le technicien de garde pour une alarme Sirius de niveau d'azote bas à l'intérieur d'une bonbonne de stockage de spermatozoïdes (température affichée sur la cuve -166°C). A l'arrivée de celui-ci, la température affichée sur la cuve -165.7°C, il ne relève pas d'anomalie de l'aspect du revêtement de la cuve mais la présence d'un affichage "niveau d'azote bas" sur l'écran numérique et observation de l'absence de fonctionnement du boîtier latéral. Les câbles du boîtier sont vérifiés, un de ces câbles est dévissé. Celui-ci est remis en position et le remplissage forcé de la cuve est lancé par le biologiste (températures affichées sur la cuve -148°C puis -180°C). La cuve est alors surveillée en continu par le technicien de garde et aucun incident ne survient pendant la nuit. A posteriori, il est établi que la température enregistrée sur le logiciel de surveillance Sirius n'a jamais dépassé les -191°C.

Le boîtier qui était débranché est le boîtier anti-débordement. Lorsque le boîtier détecte un problème, il coupe l'arrivée d'azote dans la cuve pour éviter qu'elle ne déborde. Lorsque ce boîtier est débranché électriquement cela coupe également l'arrivée d'azote et empêche le remplissage automatique. Cet incident a manifestement engendré une baisse du niveau d'azote dans la bonbonne puisque c'est cette alarme de niveau qui a été détectée par le système de surveillance et reportée au biologiste d'astreinte. Une sonde de température équipe également la bonbonne qui n'a pas déclenché d'alarme, il est donc permis d'assurer qu'il n'y a pas eu de descente en température dans l'enceinte consécutive à cette baisse de niveau d'azote.

Suite à cet incident, une réunion de concertation avec la biologiste, le technicien de garde, la remplaçante du cadre et un représentant du service biomédical a eu lieu. Après l'expertise du boîtier électrique de la bonbonne, il s'avère qu'une vis de sécurité manquait sur le câble d'alimentation électrique. Le service biomédical demande que cette bague de sécurité soit mise ou qu'une autre alternative soit prévue.

Cette situation n'étant pas répertoriée dans le guide colligeant les différentes alarmes susceptibles de survenir au CECOS il a été demandé d'ajouter ce dysfonctionnement au guide déjà rédigé. La procédure de contrôle est modifiée et un contrôle quotidien des signaux lumineux est institué.

m. Information post-don (découverte(s) a posteriori d'ATCD médicaux non connus initialement)

Deux déclarations concernaient une information post-don durant l'année 2020.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Une maladie de Cadasil (artériopathie cérébrale autosomique dominante avec infarctus sous-corticaux et leucoencéphalopathie) est suspectée chez une donneuse d'ovocyte dans les suites d'une enquête familiale chez celle-ci. A ce stade, le diagnostic est évoqué à l'imagerie mais en attente de confirmation génétique.

Deux couples ont bénéficié des ovocytes : pour l'un, il n'y a pas de grossesse issue de l'AMP ; pour l'autre, une naissance d'un enfant vivant. Ce dernier couple sera contacté une fois le diagnostic génétique réalisé pour proposer un dépistage chez l'enfant issu du don.

On apprend dans un second temps que la donneuse est bien porteuse de cette pathologie.

Une discussion collégiale, biologiste et référent génétique de l'ABM, est engagée pour établir les modalités d'informations au couple.

Dans les suites de cet incident, aucun ovocyte et aucun embryon provenant de cette donneuse ne sont conservés.

Il est découverte un syndrome polymalformatif avec suspicion de nanisme thanatophore à l'échographie obstétricale du 2ème trimestre (23 SA), chez une patiente ayant eu une ICSI avec spermatozoïdes de donneur. L'amniocentèse permet de mettre en évidence la présence d'une mutation du gène FGFR3 (c.1948A>G à l'état hétérozygote) confirmant le nanisme thanatophore de type 2 chez le fœtus. Une interruption médicale de grossesse (IMG) est réalisée. Une enquête génétique est menée. L'origine allélique paternelle ou maternelle de la mutation n'a pu être recherchée dû à l'absence de PSN (Polymorphisme d'un Seul Nucléotide) à proximité de la mutation, rendant le test peu sensible. Dans ce type de nanisme, les anomalies échographiques sont systématiquement retrouvées à partir du 2ème trimestre de grossesse. Dans 98% des cas, il s'agit d'une mutation de novo et dans 2% des cas d'une mutation d'origine paternelle (transmission autosomique dominante).

Le CECOS a identifié 30 couples concernés par l'attribution de paillettes de ce donneur :

- nombre de réservation simples sans utilisation: 5 couples. Les réservations ont été annulées et l'attribution de paillettes d'un nouveau donneur a été programmée.
- nombre d'utilisation sans grossesse en cours: 18 couples
- nombre de couples avec grossesse en cours: 4 couples. Ils ont été informés du risque théorique de 2% d'atteinte du fœtus et ont eu une échographie entre 18 SA et 22 SA. Enfants nés et en bonne santé dans les 4 cas.
- nombre de couples sans grossesse en cours avec embryons congelés restants: 3 couples. Les couples ont été informés. 2 couples n'ont pas souhaité le transfert d'embryon, 1 couple a accepté le transfert après avis du conseil génétique.

Le donneur a été informé par le CECOS, et les coordonnées d'une conseillère génétique lui ont été transmises.

n. Non disponibilité des tests de sécurité sanitaire

Seulement deux déclarations concernaient une non disponibilité des tests de sécurité sanitaire.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

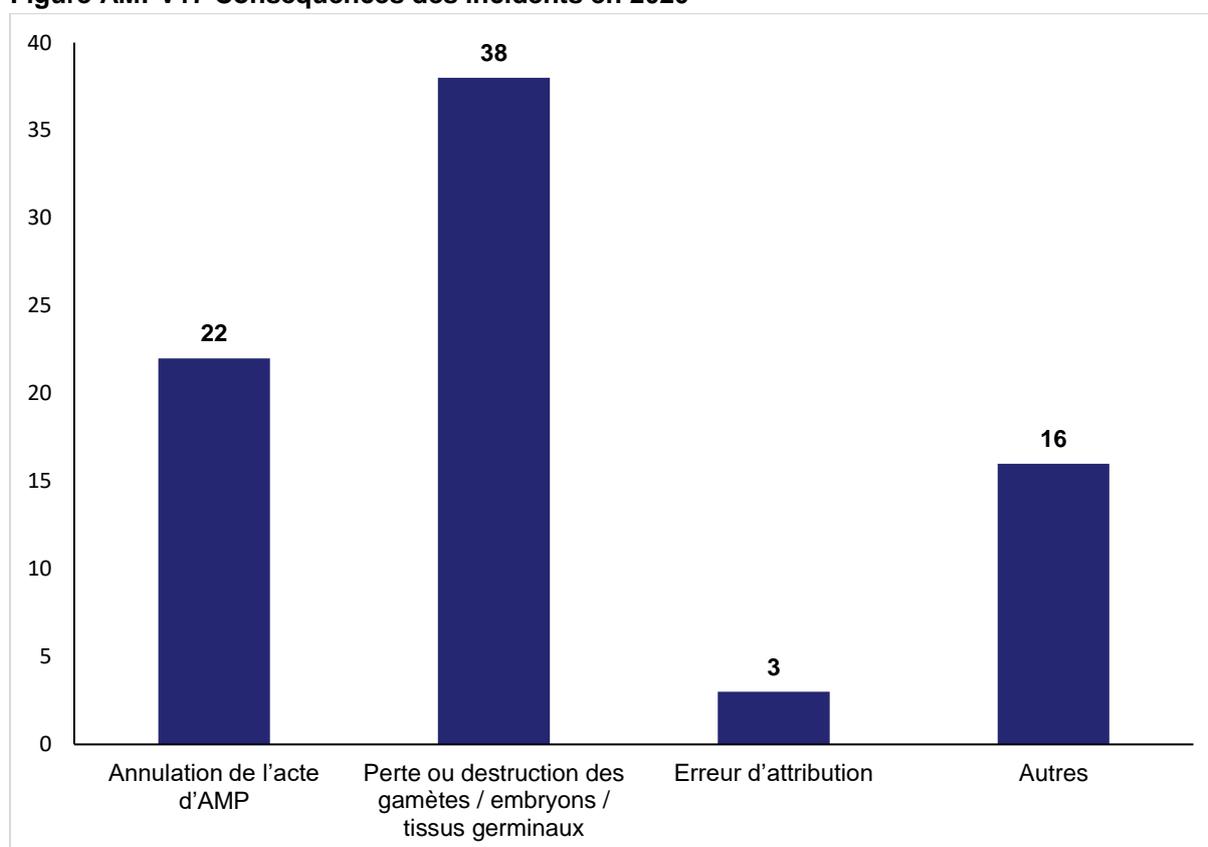
Un patient est interrogé préalablement au recueil de sperme pré-FIV et indique un voyage en Thaïlande. Le couple n'avait pas été interrogé par le gynécologue. Devant le risque ZIKA, annulation de la FIV et congélation des ovocytes. Congélation réalisée après avis téléphonique auprès de l'ABM.

Suite à cet incident, rappel au gynécologue privé d'interroger les patients quant à leurs voyages.

V.3.6 Conséquences

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

Figure AMPV17 Conséquences des incidents en 2020



En 2020, 26% des incidents ont entraîné l'annulation d'un acte d'AMP et 45% ont entraîné une perte avérée des gamètes, embryons ou tissus germinaux. ci-dessous les résumés des deux autres déclarations ayant entraîné une erreur d'attribution et non présentées précédemment (cf. chapitre V.3.5 Les incidents par thématiques).

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Une erreur d'identitovigilance est mise en évidence au moment de la mise en fécondation des ovocytes de madame avec le sperme d'un autre conjoint. Le non-respect du mode opératoire de la mise en fécondation a eu lieu à deux niveaux :

- la double vérification par un second opérateur n'a pas été respectée
- présence sous la hotte simultanément de deux spermés préparés de deux patients différents

A la suite de cet incident, une information auprès de la patiente a été faite en présence du clinicien, un rappel du mode opératoire a été réalisé et une enquête est en cours par la cellule qualité de l'établissement.

Erreur d'identitovigilance constatée par le biologiste une semaine après l'erreur, au moment de la conclusion des dossiers et concernant 2 couples :

- Couple A : le recueil de Mr a été séparé de sa feuille de travail et a été attribué au couple B
- Couple B : le recueil de Mr a lui aussi été séparé de sa feuille de travail et a été attribué au couple A

Par conséquent les ovocytes du couple A ont été mis en contact avec la préparation du couple B, donc les embryons pour le couple A (un embryon J2 qui a été transféré et un embryon J2 qui a été vitrifié) ne sont pas issus des spermatozoïdes du couple A.

La préparation de sperme de Mr du couple A était médiocre, mais celle-ci ayant été attribuée au Mr du couple B, il a été demandé à ce dernier de refaire un prélèvement le jour de la ponction ; le second prélèvement de sperme du Mr couple B est revenu très satisfaisant et c'est ce 2^{ème} prélèvement qui a été utilisé pour mettre au contact des ovocytes de madame du couple B.

En conclusion les embryons obtenus pour le couple B appartiennent bien au couple B (grâce au second prélèvement réalisé).

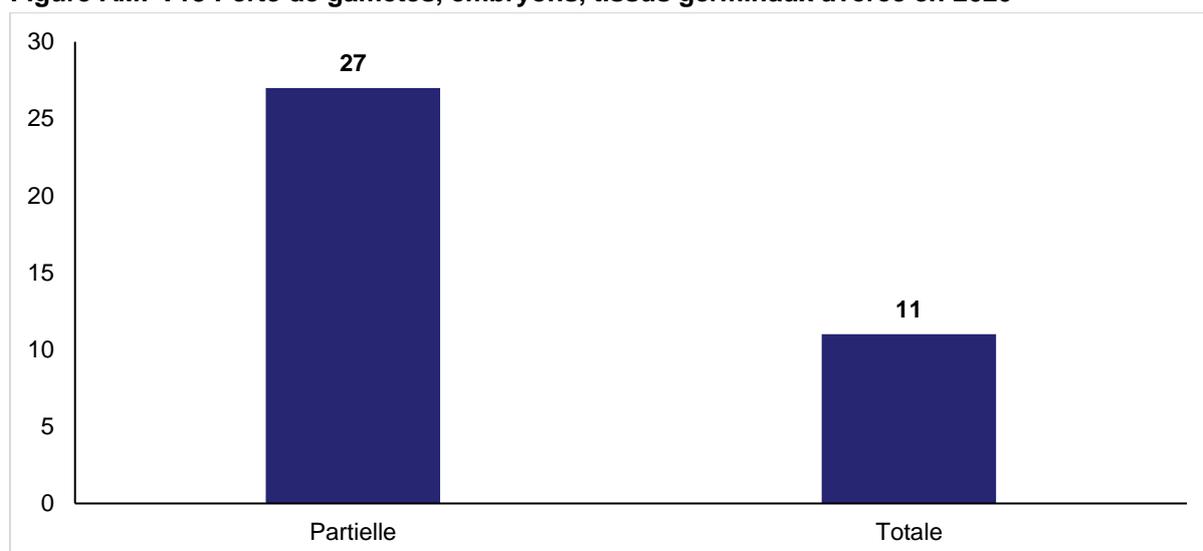
A la suite de cet incident, des procédures ont été mises en place et rappelées à tout le personnel technique :

1. Vérifier l'adéquation entre le nom noté sur la feuille de travail et celui sur le flacon,
2. Ligne de traçabilité ajoutée sur la feuille de travail à remplir par le technicien: nom et prénom sur le flacon,
3. Des boîtes individuelles ont été placées dans l'incubateur dans lesquelles sont déposés les flacons avec leur feuille d'analyse pour éviter qu'ils n'en soient séparés. Chaque boîte contient un aimant coloré et de grande taille ; ce dernier est plaqué sur l'incubateur pour signaler qu'un recueil est dans l'étuve, pour éviter qu'il n'y soit oublié,
4. La concentration en spermatozoïdes habituelle du patient figure désormais sur la feuille de note quotidienne du labo et, en cas de discordance le technicien demande au biologiste de vérifier l'identitovigilance.

Le couple est reçu par le biologiste, le médecin référent et la psychologue afin de lui donner les explications sur l'événement survenu.

Le retentissement de ces pertes est représenté ci-dessous.

Figure AMPV18 Perte de gamètes, embryons, tissus germinaux avérée en 2020



Parmi les 38 incidents qui ont entraîné une perte des gamètes, embryons ou tissus germinaux, 29% (n= 11) concernaient une perte totale sur la tentative.

V.3.7 Actions entreprises par les centres

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

Tableau AMPV12 Mesures correctives entreprises par le centre concernant les incidents en 2020

| Indicateurs | N |
|--|------------|
| Mesures concernant le(s) patient(s)/couple(s) | 25 |
| Mesures concernant l'équipement - le matériel | 17 |
| Mesures concernant le système d'information | 10 |
| Mesures concernant les locaux | 1 |
| Mesures concernant le personnel | 27 |
| Mesures organisationnelles concernant le processus d'AMP | 24 |
| Autre(s) | 16 |
| Total | 120 |
| Nombre de centres | 38 |
| Nombre de déclarations | 69 |

Trente-huit centres parmi les 45 qui ont déclaré un incident en AMP vigilance ont mis en place des actions correctives, et plus précisément 69 incidents sur les 85 déclarés ont entraîné des mesures dans les suites de leur survenue (81%). Il s'agissait pour 23% d'actions de sensibilisation et de formation du personnel (notamment rappel et explications des procédures), pour 21% de mesures concernant les patients/couples, pour 20% de mesures organisationnelles avec modification des procédures et pour 14% l'équipement et le matériel. Ces résultats sont superposables à 2019 où 83% des déclarations d'incidents avaient été suivies d'actions correctives.

V.3.8 Transmissions à une autre vigilance

En 2020, 12.9% des déclarations d'incidents (11/85), ont fait l'objet d'un signalement à une autre vigilance, par 11 centres d'AMP, majoritairement la pharmacovigilance.

Tableau AMPV13 Transmission d'une déclaration d'incident à une autre vigilance sanitaire en 2020

| Type de vigilance | N |
|-------------------------------|-----------|
| Pharmacovigilance | 1 |
| Matérovigilance | 4 |
| Réactovigilance | 1 |
| Autres | 6 |
| Total | 12 |
| Nombre de centres | 11 |
| Nombre de déclarations | 11 |

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.

VI. Bilan des actions 2020

VI.1 Rapport annuel du CLA

Depuis la mise en place du nouveau décret relatif à l'AMP vigilance en novembre 2016, chaque correspondant local d'AMP vigilance (CLA) doit renseigner un rapport annuel à adresser à l'Agence de la biomédecine au plus tard le 31 mars de l'année n+1 conformément au point 9 de l'article R.2142-47. Afin 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 AMPVigie. Ce pré-rapport est adressé par voie électronique et un délai de réponse est fixé. Chaque CLA est tenu d'en vérifier l'exactitude et de préciser sur un questionnaire en ligne les mesures correctives mises en place dans son établissement pour tendre à limiter tout risque de récurrence des événements indésirables ou d'en diminuer les conséquences.

Les catégories de mesures mises en place et reportées dans les rapports sont indiquées dans les deux tableaux ci-dessous; ces mesures sont évaluées pour les effets indésirables et pour les incidents.

Cette année, l'Agence a recueilli 108 rapports d'AMP vigilance sur les 295 pré-rapports envoyés. 187 établissements n'ont pas envoyé leur rapport.

Tableau AMPV14 Mesures préventives et correctives entreprises par les centres d'après les rapports d'activité d'AMP vigilance (complétés par les CLA) concernant les effets indésirables et les incidents en 2020

| Type de mesures | N |
|--|------------|
| Mesures concernant le(s) patient(s)/couple(s) | 54 |
| Mesures concernant l'équipement - le matériel | 22 |
| Mesures concernant le système d'information | 9 |
| Mesures concernant les locaux | 5 |
| Mesures concernant le personnel | 49 |
| Mesures organisationnelles concernant le processus d'AMP | 46 |
| Autre(s) | 1 |
| Total | 186 |
| Nombre de centres | 108 |
| Nombre de déclarations | 372 |

VI.2 Enquête « Hémopéritoines »

Les hémopéritoines 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 (sur les 5 dernières années).

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

Cette enquête a deux objectifs :

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

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

Un bilan intermédiaire est fait en janvier 2021 et montre que 79 centres d'AMP ont reçu des questionnaires à la suite de 275 déclarations d'hémopéritoines sévères ; le Pôle sécurité-qualité a reçu 129 réponses (dont 109 complètes, soit 1 questionnaire pour le cas et 2 questionnaires pour les témoins et 6 incomplètes soit 1 questionnaire pour le cas et 1 pour les témoins). Ces réponses comptabilisent 115 cas et 224 témoins (attendus : 150 cas et 300 témoins).

En 2020, compte tenu du contexte épidémique, de nombreux centres ont stoppé leur activité ; en corrélation, moins de déclarations ont été émises dont moins d'hémopéritoines et l'objectif de clore l'enquête n'a pu être atteint.

VI.3 Mise en place de la nouvelle gestion des syndromes d'hyperstimulation

Les documents relatifs à l'outil d'évaluation des pratiques professionnelles dans la prise en charge des syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévère (SHOS) sont disponibles sur le site de l'Agence de la biomédecine à l'adresse suivante : <https://www.agence-biomedecine.fr/AMPVigilance>.

Cet outil a été mis en place afin d'améliorer la prévention de la survenue des SHOS et permettre aux professionnels de mieux identifier les risques de survenue par une analyse structurée des données. En octobre 2020, une nouvelle méthode de gestion a été mise en place et un courrier a été adressé à tous les CLA et personnes responsables concernées.

Il y est rappelé que, conformément au décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif aux dispositifs de biovigilance et de vigilance en assistance médicale à la procréation, et notamment son article R.2142-40 :

- Les professionnels de l'AMP doivent surveiller de façon systématique tous les incidents et tous les effets indésirables (1°) ;
- Les correspondants locaux doivent déclarer à l'Agence de la biomédecine, les effets indésirables inattendus (effet indésirable grave ou non grave dont la nature, la sévérité, l'évolution n'est pas attendue au regard des critères définis par l'Agence de la biomédecine ou compte tenu de l'état de santé des personnes issues ou ayant recours à l'AMP) (3°).

Les critères mentionnés ci-dessus sont destinés à aider les professionnels à identifier les effets indésirables attendus liés aux activités d'AMP, qui feront alors l'objet d'une surveillance continue et non d'une déclaration comme cela est actuellement le cas. L'élaboration de ces critères est en cours. Elle passe par l'analyse de la bibliographie, des événements de vigilance déclarés à l'Agence de la biomédecine et par l'analyse des bases médico-administratives (Système national des données de santé = SNDS notamment). Les critères qui auront été identifiés à l'issue de cette analyse seront ensuite

présentés aux sociétés savantes pour validation conformément aux dispositions prévues au 7° de l'article R. 1211-33.

En attendant la mise en place d'un dispositif de surveillance reposant sur les éléments mentionnés ci-dessus, il a été proposé la démarche suivante :

- Les SHO légers et modérés devront faire l'objet d'une surveillance conformément à la pratique habituelle des centres mais ne sont pas à déclarer ;
- Les SHO sévères sont à déclarer. Un groupe de travail mené avec les professionnels a proposé une classification de ces SHO sévères (cf. Classification des hyperstimulations ovariennes ci-dessous). Les SHO sévères de grade A et B seront colligés et permettront de définir leur fréquence nationale de survenue ;
- Les SHO de grade C qui sont les plus graves, sont à déclarer sans délai et les CLA seront sollicités en vue d'investigations complémentaires pour analyser leur contexte de survenue ou leur complications associées.

VI.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.

En 2020, seul un bulletin d'information a été diffusé en février 2020 juste avant le premier confinement. Il est disponible sur le site de l'Agence (<https://www.agence-biomedecine.fr>) et a été diffusé à l'ensemble des CLA et aux directions qualité des établissements de santé concernées par l'AMP ; il est envisagé à terme de l'adresser également aux gestionnaires de risques des hôpitaux concernés par les activités de l'AMP vigilance...).

VI.5 Thèse sur l'identification et la mise en place d'un système de surveillance des effets indésirables dans le Système national des données de santé

Une thèse de santé publique est actuellement en cours sur l'identification et la mise en place d'un système de surveillance dans le Système national des données de santé (SNDS).

Elle a pour objectifs de :

- Elaborer un algorithme d'identification des patientes prise en charge en AMP et d'identification des effets indésirables post-AMP dans le PMSI-Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (ATIH) puis dans le SNDS ;
- Caractériser les effets indésirables à partir de différents critères (ex : gravité, fréquence, lien de causalité, ...) permettant d'apprécier la criticité de l'effet ;
- Mettre en place un système de surveillance dans le SNDS : définir les modalités et les méthodes de surveillance à mettre en œuvre pour le suivi de certains effets indésirables d'intérêt identifiés comme « attendus et acceptables ». L'objectif est de pouvoir proposer par centre d'AMP, en cas de dérive, des actions pour réduire leur survenue ou bien d'émettre des recommandations nationales ;

Un 1^{er} article a été accepté dans *Human reproduction* le 18 mai 2021 : constitution, dans le PMSI, d'une cohorte de femmes ayant eu une première ponction d'ovocytes entre 2012 et 2017 et description du poids de l'hospitalisation chez ces femmes avant et après prise en charge en AMP.

Cette première étape sera suivie d'une réflexion sur l'établissement d'une preuve de concept à partir d'un effet indésirable, l'infection post-ponction.

Ce travail va permettre par la suite de déployer ce dispositif de surveillance dans le SNDS pour tous les effets indésirables attendus en AMP et améliorer ainsi la gestion des signaux dans le dispositif d'AMP vigilance.

VI.6 Analyse de risque et impact des composés organiques volatils dans les activités d'assistance médicale à la procréation (AMP)

Une réflexion a été initiée sur l'impact éventuel des composés organiques volatils dans les suites de plusieurs types d'événements.

D'une part, le Pôle sécurité qualité a reçu des déclarations d'incidents d'AMP vigilance relatifs à des perturbations environnementales et ayant entraîné une hausse de mauvais cycles de développement embryonnaire et une chute des taux d'implantation. Les enquêtes qui ont suivi ont principalement mis en évidence des problématiques de qualité de l'air dans les salles de FIV.

D'autre part, le Pôle a été le destinataire d'une alerte comme celle liée à l'explosion puis l'incendie du site d'hydrocarbures « Lubrizol » et dont l'impact a dû être évalué pour les deux centres d'AMP situés à proximité du site de l'incendie.

Cette réflexion a commencé par un inventaire des COV et de leur origine dans les laboratoires d'AMP (sources d'émission).

Les mécanismes de leur toxicité pour les gamètes ont aussi été recherchés ainsi que les moyens existants à ce jour pour en limiter la concentration.

Bien qu'un consensus existe désormais sur l'importance de l'amélioration de la qualité de l'air dans les laboratoires d'AMP, de nombreuses études prospectives restent à mener pour mieux décrire le comportement des gamètes et des embryons face aux COV. Ces recherches se heurtent aujourd'hui à des barrières éthiques conséquentes vis-à-vis de la recherche sur les embryons humains.

En l'absence d'un référentiel toxicologique précis, permettant d'évaluer l'impact de chaque COV en fonction de sa concentration, une stratégie de réduction des risques visant à limiter la présence des COV doit être élaborée pour chaque centre. La filtration de l'air, la sensibilisation du personnel, le suivi régulier des COV dans et à proximité du laboratoire ainsi qu'une réflexion approfondie sur les produits et matériels utilisés au sein des laboratoires sont autant de piliers potentiels de cette stratégie de réduction des risques.

La vulnérabilité des gamètes et des embryons in vitro, face à des composés difficilement détectables et de nature variable, doit conduire les centres clinico-biologiques en charge des procédés d'assistance médicale à la procréation à apporter un maximum d'efforts pour sécuriser les pratiques et les produits qui en sont issus. La prise de conscience que chaque élément du laboratoire d'AMP peut être source de stress cellulaire permettra l'amélioration future des pratiques.

VI.7 Elaboration d'une fiche pratique pour la conduite à tenir en cas de suspicion de contamination de cultures en AMP

Les déclarations concernant une contamination des cultures sont nombreuses. Un bilan est fait sur les données d'AMPVigie depuis 2009 et retrouve environ 80 déclarations d'incidents. Régulièrement, quand survient un événement de ce type, les CLA sollicitent l'ABM pour définir une conduite à tenir. A

ce jour, les données disponibles ne permettent pas de dégager des règles absolues de gestion des cultures contaminées. Néanmoins, la bibliographie offre des pistes.

Une première version de fiche pratique d'aide à la décision a été proposée. Voici les principales étapes qui y sont mentionnées :

1. L'enquête étiologique avec la recherche de la source de contamination ; les mesures correctives à mettre en place dépendront du ou des réservoir(s) du ou des germe(s) isolé(s) ;
2. Les mesures correctives mises en place en fonction de la source identifiée ou des sources suspectées ;
3. Un algorithme d'aide à la décision d'utilisation ou non des embryons ;
4. Des éléments d'évaluation du risque en cas d'utilisation des embryons ;
5. Prévention de la récurrence en fonction de l'origine de la contamination.

Dans un second temps, cette fiche devra être validée par un groupe de travail.

VI.8 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 29, 30 et 31 janvier 2020 ;
- Atelier de l'Agence de la biomédecine pendant les 25èmes journées de la FFER à Clermont-Ferrand en septembre 2020. Les sujets suivants y ont été abordés :
 - Pour l'AMP vigilance (Pôle sécurité qualité de l'Agence de la biomédecine) :
 - Résultats de l'enquête sur la gestion des salles de cryoconservation et perspectives ;
 - Les VOC et l'AMP : risques et perspectives ;
 - Contaminations microbiologiques lors des cultures en AMP.
 - Pour la sécurité sanitaire - Actualités COVID et AMP :
 - Vigilance et alerte (Pôle sécurité qualité- ABM) ;
 - États des connaissances : COVID et AMP (Dr Benoît Visseaux- Hôpital Bichat AP-HP) ;
 - Grossesse post-AMP et COVID (Dr Claire De Vienne- ABM) ;
 - Présentation d'un cas pratique (Dr Solène Vorilhon – Hôpital Estaing Clermont Ferrand).

Par ailleurs, le Pôle sécurité-qualité a encadré en 2020 :

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

VI.9 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 » rédigé par l'EDQM, le Pôle sécurité-qualité a participé à la mise à jour des chapitres sur la biovigilance dans lesquels il a notamment été introduit la notion de surveillance d'événements sentinelles en complément du dispositif traditionnel de notification des événements de biovigilance.

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

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

- Vigilance Expert Subgroup – Organs and Blood, Tissues and Cells : ce projet mené par la commission européenne depuis novembre 2018 vise notamment à harmoniser les définitions et le format du rapport européen sur les données de vigilance Sang et Tissus- cellules (incluant l'AMP) que les autorités compétentes adressent annuellement à la commission. Ces données sont synthétisées par l'EDQM (Direction Européenne de la Qualité du Médicament) pour la Commission Européenne et qui est diffusé tous les deux ans. Plus généralement, ce groupe souhaite proposer des axes d'améliorations pour les vigilances (organes, tissus, cellules, AMP et Sang). A ce jour il n'existe pas de rapport européen sur la vigilance des organes et ce GT

travail à un tel projet. Les travaux d'avancement de groupe sont régulièrement présentés à la commission européenne lors des réunions des autorités compétentes.

- EDQM : différents GT comprenant des représentants des autorités compétentes, dont l'Agence de la biomédecine, et des représentants des associations de professionnels, ont été mis en place avec l'objectif d'harmoniser et de colliger les données d'activités des différents domaines (Sang, Tissus, Cellules et AMP). Ces données servent notamment de dénominateur pour repositionner le nombre d'événements de vigilance par rapport au niveau d'activité. Une harmonisation des différentes définitions a également été réalisée à cette occasion. Ces travaux sont encore en cours en 2020.
- GAPP (Facilitating the Authorization of Preparation Process for blood, tissues and cells) : ce projet européen destiné aux autorités compétentes vise à harmoniser l'évaluation des demandes d'autorisations des procédés de préparation des produits sanguins labiles, des tissus, de l'AMP et des cellules par les autorités compétentes de l'union européenne <https://www.gapp-ja.eu/gapp-ja/>

VII.Perspectives pour les années 2021 (N+1) et 2022 (N+2)

Pour les années 2021 et 2022, 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 au niveau national ;
- Conclure l'enquête sur les hémopéritoines 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 et en classe virtuelle sur l'AMP vigilance en lien avec la publication du nouveau décret ;
- Poursuivre la réflexion sur les composés organiques volatiles ;
- 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.

VIII.GLOSSAIRE

AMP vigilance : dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation qui a pour objet de surveiller de façon systématique tous les événements indésirables en vue de limiter la probabilité de survenue des incidents graves et des effets indésirables inacceptables au regard du rapport 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 son établissement, d'informer, le cas échéant, les autres correspondants locaux du dispositif de vigilance relatif à l'AMP et les correspondants des autres vigilances si concernés, de procéder aux investigations des incidents graves et effets indésirables inattendus qui lui sont signalés ou en assurer la coordination, s'assurer de la mise en place, le cas échéant, des mesures correctives par le professionnel de santé concerné, transmettre chaque année avant le 31 mars à l'Agence de la biomédecine un rapport annuel.

Déclaration : formalisation du signalement à l'Agence de la biomédecine au moyen de la fiche de déclaration d'AMP vigilance ou par le biais de l'application AMPVigie.

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

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

IA : Insémination artificielle.

ICSI : Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes.

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

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

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

IX.ANNEXES

Annexe I : Nombre de déclarations par région et par centre clinico-biologique / laboratoire d'insémination artificielle en 2020

1/ Nombre de déclarations par région et par centre clinico-biologique en 2020

| 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 | 3802_3802 | 12 | 12 | 0 | 0 |
| Auvergne-Rhône-Alpes | 6302_6302 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| Auvergne-Rhône-Alpes | 6901_6901 | 7 | 4 | 3 | 0 |
| Auvergne-Rhône-Alpes | 6902_6902 | 7 | 6 | 1 | 0 |
| Auvergne-Rhône-Alpes | 6904_6904 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Auvergne-Rhône-Alpes | 6907_6907 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Auvergne-Rhône-Alpes | 7405_7405 | 4 | 4 | 0 | 0 |
| Auvergne-Rhône-Alpes | 3801_3801 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Auvergne-Rhône-Alpes | 4201_4201 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Auvergne-Rhône-Alpes | 4205_4205 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Auvergne-Rhône-Alpes | 6301_6301 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Bourgogne-Franche-Comté | 2101_2101 | 24 | 24 | 0 | 0 |
| Bourgogne-Franche-Comté | 2502_2502 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Bourgogne-Franche-Comté | 2503_2503 | 5 | 3 | 2 | 0 |
| Bretagne | 2901_2901 | 3 | 1 | 2 | 0 |
| Bretagne | 2902_2902 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Bretagne | 3501_3501 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| Bretagne | 3502_3502 | 4 | 4 | 0 | 0 |
| Bretagne | 5601_5602 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| Bretagne | 2903_2903 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Centre-Val de Loire | 3701_3701 | 10 | 10 | 0 | 0 |
| Centre-Val de Loire | 4503_4503 | 4 | 2 | 2 | 0 |
| Centre-Val de Loire | 4504_4504 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| Centre-Val de Loire | 2801_2801 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Centre-Val de Loire | 3702_3702 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grand-Est | 0801_5104 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| Grand-Est | 5103_5104 | 4 | 3 | 1 | 0 |
| Grand-Est | 5401_5401 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| Grand-Est | 5707_5707 | 2 | 2 | 0 | 0 |
| Grand-Est | 6701_6701 | 5 | 1 | 4 | 0 |
| Grand-Est | 6802_6802 | 4 | 4 | 0 | 0 |
| Grand-Est | 5101_5101 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grand-Est | 5403_5403 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grand-Est | 8802_8802 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Guadeloupe | 9705_9705 | 5 | 1 | 4 | 0 |

1/ Nombre de déclarations par région et par centre clinico-biologique en 2020 (suite)

| 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 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Hauts-De-France | 5902_5902 | 3 | 0 | 3 | 0 |
| Hauts-De-France | 6201_6202 | 3 | 3 | 0 | 0 |
| Hauts-De-France | 6204_6204 | 3 | 3 | 0 | 0 |
| Hauts-De-France | 8004_8004 | 7 | 6 | 1 | 0 |
| Hauts-De-France | 5910_5910 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hauts-De-France | 6001_6001 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hauts-De-France | 6208_6208 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hauts-De-France | 8003_8002 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ile-de-France | 7501_7501 | 11 | 7 | 4 | 0 |
| Ile-de-France | 7503_7503 | 10 | 5 | 5 | 0 |
| Ile-de-France | 7507_7525 | 11 | 11 | 0 | 0 |
| Ile-de-France | 7509_7509 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| Ile-de-France | 7516_7526 | 8 | 8 | 0 | 0 |
| Ile-de-France | 7803_7803 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| Ile-de-France | 9201_9201 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| Ile-de-France | 9203_9203 | 14 | 13 | 1 | 0 |
| Ile-de-France | 9204_9204 | 18 | 12 | 6 | 0 |
| Ile-de-France | 9205_9205 | 10 | 4 | 6 | 0 |
| Ile-de-France | 9213_9213 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| Ile-de-France | 9301_9301 | 10 | 8 | 2 | 0 |
| Ile-de-France | 9404_9404 | 11 | 10 | 1 | 0 |
| Ile-de-France | 7505_7505 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ile-de-France | 7511_7511 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ile-de-France | 7701_7702 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ile-de-France | 7801_7801 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ile-de-France | 9303_9303 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ile-de-France | 9304_7527 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ile-de-France | 9305_9305 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ile-de-France | 9402_9402 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ile-de-France | 9506_9506 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Martinique | 9703_9703 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Normandie | 1401_1401 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| Normandie | 7601_7601 | 5 | 3 | 2 | 0 |
| Normandie | 7602_7603 | 4 | 4 | 0 | 0 |
| Normandie | 5001_5001 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Normandie | 7604_7604 | 0 | 0 | 0 | 0 |

1/ Nombre de déclarations par région et par centre clinico-biologique en 2020 (suite)

| Nouvelle région INSEE | Centre | Nombre de déclarations | Nombre d'effets indésirables | Nombre d'incidents | Nombre d'incidents et effets liés |
|----------------------------|-----------|------------------------|------------------------------|--------------------|-----------------------------------|
| Nouvelle-Aquitaine | 1701_1701 | 2 | 2 | 0 | 0 |
| Nouvelle-Aquitaine | 1704_1704 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Nouvelle-Aquitaine | 3302_3302 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| Nouvelle-Aquitaine | 3303_3303 | 9 | 9 | 0 | 0 |
| Nouvelle-Aquitaine | 6403_6403 | 4 | 2 | 2 | 0 |
| Nouvelle-Aquitaine | 6405_6405 | 4 | 4 | 0 | 0 |
| Nouvelle-Aquitaine | 8601_8601 | 4 | 4 | 0 | 0 |
| Nouvelle-Aquitaine | 8703_8703 | 3 | 3 | 0 | 0 |
| Nouvelle-Aquitaine | 2402_2404 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Occitanie | 3001_3001 | 2 | 2 | 0 | 0 |
| Occitanie | 3101_3101 | 5 | 3 | 2 | 0 |
| Occitanie | 3105_3105 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Occitanie | 3401_3401 | 8 | 7 | 1 | 0 |
| Occitanie | 3404_3404 | 7 | 6 | 1 | 0 |
| Occitanie | 3102_3102 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Occitanie | 6602_6603 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pays de la Loire | 4402_4402 | 2 | 2 | 0 | 0 |
| Pays de la Loire | 4404_4404 | 3 | 3 | 0 | 0 |
| Pays de la Loire | 4405_4405 | 8 | 7 | 1 | 0 |
| Pays de la Loire | 4901_4901 | 9 | 6 | 3 | 0 |
| Pays de la Loire | 7201_7201 | 3 | 3 | 0 | 0 |
| Pays de la Loire | 8502_8502 | 6 | 5 | 1 | 0 |
| Pays de la Loire | 4401_4401 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Provence-Alpes-Côte d'Azur | 0602_0608 | 3 | 3 | 0 | 0 |
| Provence-Alpes-Côte d'Azur | 1301_1301 | 4 | 2 | 2 | 0 |
| Provence-Alpes-Côte d'Azur | 1303_1303 | 6 | 5 | 1 | 0 |
| Provence-Alpes-Côte d'Azur | 1305_1305 | 18 | 17 | 1 | 0 |
| Provence-Alpes-Côte d'Azur | 1306_1306 | 6 | 4 | 2 | 0 |
| Provence-Alpes-Côte d'Azur | 8302_8305 | 3 | 3 | 0 | 0 |
| Provence-Alpes-Côte d'Azur | 8402_8402 | 2 | 2 | 0 | 0 |
| Provence-Alpes-Côte d'Azur | 0601_0601 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Réunion | 9704_9704 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| Réunion | 9707_9707 | 7 | 6 | 1 | 0 |

2/ Nombre de déclarations par région et par laboratoire d'insémination artificielle en 2020

| Nouvelle région INSEE | Centre | Nombre de déclarations | Nombre d'effets indésirables | Nombre d'incidents | Nombre d'incidents et effets liés |
|-----------------------|--------|------------------------|------------------------------|--------------------|-----------------------------------|
| Grand-Est | 6803B | 1 | 0 | 1 | 0 |
| Ile-de-France | 7701B | 1 | 0 | 1 | 0 |

Annexe II : Alertes européennes en 2020

La Commission européenne (CE) a développé avec les Etats Membres (EM), une plateforme relative aux alertes pour les tissus et cellules destinés à une application humaine. Les cellules incluent les gamètes et donc les activités en AMP. Cette plateforme est dénommée RATC pour Rapid Alert system Tissues and Cells. Elle est opérationnelle depuis 2013. L'objectif de ce dispositif est de fournir aux autorités compétentes de l'union européenne et à la CE un système efficace d'échanges d'informations sur les mesures urgentes prises ou le cas échéant à prendre par les EM, afin d'assurer la sécurité des tissus et cellules d'origine humaine notamment pour les tissus et cellules faisant l'objet d'échanges intra-communautaires. Les principaux acteurs du système sont les autorités compétentes et la CE. Le type d'alertes qui doit être enregistré dans ce système concerne, principalement, les défauts de qualité ou de sécurité, les activités illégales et frauduleuses, les alertes épidémiologiques. Il concerne aussi d'autres types de notifications (rappels de lot, mesures préventives, conseils, etc.) provenant d'un autre secteur de la santé (ex : dispositif médical, sang, médicaments, organes...) lorsque ces informations peuvent avoir un impact sur la qualité / sécurité des tissus et cellules. Ce système doit permettre à tous les Etats Membres de vérifier immédiatement s'ils sont affectés par l'événement.

Les alertes en AMP mises en ligne dans le système RATC concernent majoritairement la découverte d'un événement pathologique survenu soit chez un enfant / fœtus issu d'un don de sperme soit chez un donneur de sperme avec une potentielle conséquence de survenue d'une affection génétique chez les enfants issus de ce don. Les paillettes de sperme concernés par ces événements sont issues d'une banque danoise. Jusqu'en septembre 2018, le Danemark avait la possibilité de distribuer directement aux femmes ces paillettes en vue d'une auto-insémination.

La réglementation danoise ayant été modifiée, il n'est a priori plus possible que cette banque de sperme adresse directement aux patientes des paillettes pour une auto-insémination. Conformément aux dispositions de la directive européenne, les paillettes ne peuvent être adressées qu'à des centres autorisés pour l'AMP et l'IA.

Ainsi en 2020, 10 alertes pouvant concerner des patients français ont été mises sur la plateforme RATC sur les 25 alertes concernant un signalement provenant du Danemark sans que nous puissions savoir quand ces paillettes ont été distribuées.

Annexe III : 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'événement d'avoir une réflexion plus approfondie sur cette problématique et de mettre en place une étude destinée d'une part à vous aider dans l'analyse des causes pouvant favoriser la survenue d'un saignement et orienter les mesures correctives locales et d'autre part, à tenter d'identifier des facteurs de risques prédictifs de survenue d'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 hémopéritoinies, seront analysés et pris en compte dans l'analyse afin d'assurer l'indépendance des différents facteurs de risque (stratification).

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

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 (hématoците 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 IV : Thesaurus des incidents par étape de survenue et par cause

Thésaurus des incidents par étape de survenue

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

| AMP- INE01.00 | Etape du prélèvement* | Exemples d'incidents pouvant survenir lors de cette étape : |
|---------------|--|--|
| | * 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. | |
| 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 | Systemes 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