

Rapport annuel 2021 sur le dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation

RAPPORT D'AMP VIGILANCE 2021

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, Nisrine
Joubrayel

Assistante du pôle Sylvie Gob

Avec la contribution

Pôle qualité des données

Direction procréation embryologie génétique humaines

Sommaire

I. INTRODUCTION	5
II. CHIFFRES CLES D'ACTIVITES	5
III. METHODOLOGIE	6
IV. BILAN DES DECLARATIONS D'AMP VIGILANCE	7
IV.1 Données générales	7
IV.1.1 Evolution du nombre de déclarations	7
IV.1.2 L'AMP vigilance au sein des établissements	7
IV.1.3 Délai de déclaration	8
IV.1.4 Les déclarations hors champ	9
IV.1.5 Evolution du nombre d'incidents et d'effets indésirables	12
IV.2 Les effets indésirables	12
IV.2.1 Chiffres clés	12
IV.2.2 Typage des effets indésirables	13
IV.2.3 Répartition des effets indésirables par discipline médicale	14
IV.2.4 Evénements donneur/donneuse	24
IV.2.5 Evénements enfants issus d'une AMP	25
IV.2.6 Gravité et conséquences	25
IV.2.7 Imputabilité	28
IV.2.8 Actions entreprises par les centres	29
IV.2.9 Transmission à une autre vigilance	29
IV.3 Incidents	30
IV.3.1 Chiffres clés	30
IV.3.2 Répartition des incidents par étape du processus	30
IV.3.3 Répartition des incidents par sous-étape du processus	31
IV.3.4 Répartition des incidents par cause	32
IV.3.5 Les incidents par thématiques	32
IV.3.6 Conséquences	48
IV.3.7 Actions entreprises par les centres	50
IV.3.8 Transmissions à une autre vigilance	51
V. BILAN DES ACTIONS 2021	51
V.1 Rapport annuel du CLA	51
V.2 Enquête « Hémopéritoines »	51
V.3 Mise en place de la nouvelle gestion des syndromes d'hyperstimulation	52
V.4 Identification et la mise en place d'un système de surveillance des effets indésirables dans le Système national des données de santé	53
V.5 Mise à jour des recommandations thromboses et AMP vigilance	54
V.6 Actions institutionnelles	55
V.7 Elaboration d'un e-learning AMP vigilance	55
V.8 Formation – Information	55
V.9 Participation aux actions européennes	56
V.10 Participation au Secproch	56
VI. PERSPECTIVES POUR LES ANNEES 2022 (N+1) ET 2023 (N+2)	58
VII. GLOSSAIRE	59
VIII. ANNEXES	60
Annexe I : Nombre de déclarations par région et par centre clinico-biologique / laboratoire d'insémination artificielle en 2021	60
Annexe II : Alertes européennes en 2021	64
Annexe III : Protocole et questionnaire de l'étude « hémopéritoines post-ponction folliculaire »	65
Annexe IV: Thesaurus des incidents par étape de survenue et par cause	71

I.Introduction

Le dispositif d'AMP vigilance repose désormais sur les deux composantes prévues par le décret de novembre 2016 : la déclaration des événements graves et inattendus par les professionnels de l'AMP et la surveillance de certains événements attendus grâce à une exploration du système national des données de santé (SNDS) sur les principales complications rapportées chez les femmes en parcours d'AMP.

Ce travail de surveillance s'inscrit dans une démarche d'amélioration du dispositif d'AMP vigilance et nous recherchons maintenant les meilleures modalités de diffusion de ces résultats auprès de chaque centre afin qu'il puisse en prendre connaissance et l'analyser au regard d'une possible amélioration de ses pratiques.

Comme les années précédentes, nous avons détaillé les différentes catégories d'effets indésirables, selon des typologies issues de MedDRA et pour les incidents selon une typologie, 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.

En terme de formations, nous avons développé en lien avec le Pole Formation des Professionnels de Santé (PFPS), une formation en e-learning qui sera disponible fin 2022 sur la plateforme de téléenseignement de l'Agence de la biomédecine. Cette formation sur les fondamentaux de l'AMP vigilance sera suivie en 2023 d'un cycle de formations virtuelles destiné aux correspondants locaux d'AMP vigilance et aux professionnels de l'AMP y compris les professionnels des laboratoires d'insémination artificielle (IA), les pédiatres ou autres professionnels prenant en charge ces patients / ces personnes.

II.Chiffres clés d'activités

Les chiffres clés relatifs à l'évolution de l'activité d'AMP de 2017 à 2020 sont présentés ci-dessous.

Tableau AMPV1 Evolution de l'activité globale d'AMP entre 2017 et 2020

	2017	2018	2019	2020
Nombre de centres
Nombre de laboratoires d'AMP *	90	84	80	72
Nombre de centres clinico-biologiques et cliniques*	106	105	105	101
Nombre total d'inséminations intra-utérines	49366	47187	47140	35631
Inséminations intra-utérines intraconjugales	46395	44393	44145	33736
Inséminations intra-utérines avec sperme de donneur	2971	2794	2995	1895
Nombre total de tentatives réalisées en fécondation in vitro (FIV hors ICSI, ICSI, TEC)	102515	105652	110981	87543
Selon l'origine des gamètes et des embryons (quelle que soit la technique de FIV)
Intraconjugal	98931	101915	106896	84422
Don de spermatozoïdes	1612	1664	1821	1351
Don d'ovocytes	1817	1902	2099	1614
Accueil d'embryons	154	160	151	156
Non renseignée	1	11	14	.

	2017	2018	2019	2020
Selon les techniques (quelle que soit l'origine des gamètes et des embryons)
FIV hors ICSI	20805	20839	20961	15677
ICSI	43425	42665	43743	31777
Décongélation d'embryons	38285	42148	46277	40089
Nombre total de tentatives**	151881	152839	158121	123174

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

**Tentatives : inséminations intra-utérines, ou ponctions d'ovocytes dans le cadre des fécondations *in vitro* (FIV, ICSI), ou 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 AMP Vigie. Ce plan de validation, adapté chaque année si besoin, permet de dresser la liste des données à contrôler et le type de contrôles à effectuer.

➤ Révision des données

Ce rapport présente les données des 5 dernières années. Elles sont révisées une fois par an (à chaque rapport annuel). Les données de déclarations exploitées dans ce rapport proviennent d'une extraction de la base arrêtée au 20/06/2022 et concernent les données des fiches déclarées uniquement sur l'année 2021.

Ainsi, comme pour les années précédentes, toutes les modifications de déclarations concernant un événement constaté en 2021 (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 2022 ce qui explique que les données chiffrées sont susceptibles d'évoluer d'une année sur l'autre et sont considérées comme consolidées au bout de 2 ans.

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

Pour rappel, aucun renseignement chiffré des activités d'AMP en lien avec l'année concernée par le présent rapport de vigilance n'est demandé aux centres. En effet, les données d'activités, exprimées en "nombre d'actes d'AMP", sont obtenues à partir des données d'activités collectées par l'Agence de la biomédecine sur l'année N-1 du rapport. Elles permettent de disposer d'un dénominateur pour d'une part estimer le taux de notification d'effets indésirables et d'autre part en suivre l'évolution au cours du temps. Ce nombre d'actes inclut les actes d'inséminations pour lesquels il y a très peu d'effets indésirables déclarés, ce qui peut de façon artefactuelle sous-estimer les taux.

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

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

IV. Bilan des déclarations d'AMP vigilance

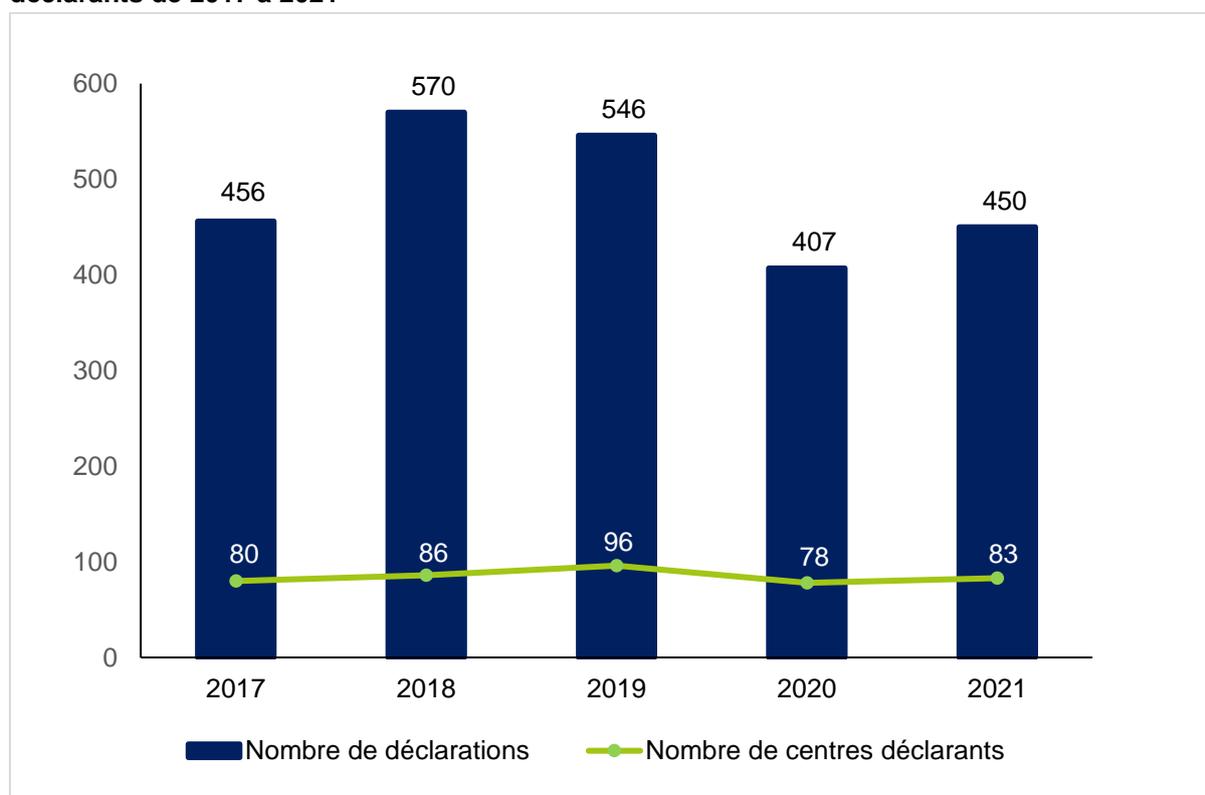
IV.1 Données générales

IV.1.1 Evolution du nombre de déclarations

Entre le 1er janvier 2021 et le 31 décembre 2021, l'Agence de la biomédecine a reçu 450 déclarations^a d'AMP vigilance provenant de 83 centres d'AMP (79 centres clinico-biologiques et 4 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 2017 à 2021



IV.1.2 L'AMP vigilance au sein des établissements

Le nombre de déclarations pour chaque centre d'AMP en 2021 est présenté en Annexe I.

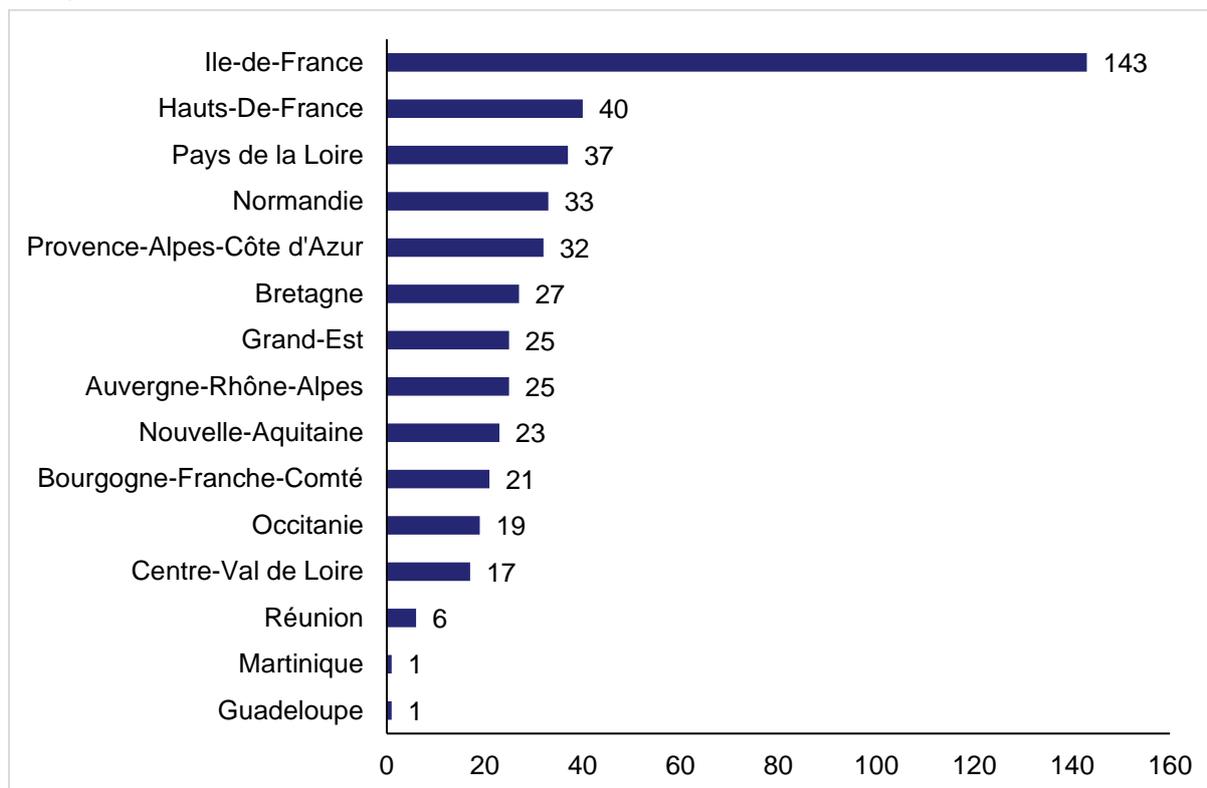
Le nombre moyen de déclarations par centre en 2021 est de 5 et le nombre médian est de 4, les extrêmes allant de 1 à 25 déclarations.

En 2021, 26 centres clinico-biologiques n'ont pas effectué de déclaration en AMP vigilance, ce qui représente environ 24,8% des centres d'AMP.

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

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

Figure AMPV2 Répartition des déclarations d'AMP vigilance par région (nouvelle région INSEE) en 2021



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

IV.1.3 Délai de déclaration

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

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

Tableau AMPV2 Délai entre la constatation et la déclaration de l'événement entre 2017 et 2021

Année de la déclaration	Délai*				Total N
	<= 1 mois**]1 mois - 6 mois]]6 mois - 12 mois]	> 12 mois	
	%	%	%	%	
2017	48.7%	39.5%	9.6%	2.2%	456
2018	43.7%	40.2%	11.6%	4.6%	570
2019	47.3%	41.9%	9.2%	1.6%	546
2020	46.4%	37.8%	13.8%	2.0%	407
2021	48.7%	36.0%	11.6%	3.8%	450

* 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

IV.1.4 Les déclarations hors champ

En 2021, 25 évènements, considérés après évaluation par le pôle sécurité-qualité comme « hors champ » ont été déclarés via l'application AMP Vigie. Les déclarations sont considérées « hors champ » et requalifiées en ce sens quand l'évènement déclaré ne correspond pas aux définitions telles que décrites dans le décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif aux dispositifs de biovigilance et de vigilance en assistance médicale à la procréation et qui sont reprises ci-dessous.

Rappel des définitions

Incident

Un incident grave d'AMP vigilance est le fait d'un **accident ou une erreur 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.

Effet indésirable

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

.../...

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

IV.1.4.1 Déclarations COVID

Environ la moitié des déclarations hors champ concerne une problématique COVID. En 2021, la situation sanitaire due à l'épidémie COVID a continué d'impacter l'organisation des services de santé alors que ceux-ci avaient repris leurs activités. Les catégories d'événements indésirables qui avaient émergé en 2020 ont encore fait, à un niveau moindre toutefois, l'objet de déclarations d'AMP vigilance. Nous les avons colligés dans un chapitre à part ; et en voici ci-dessous une description et une analyse.

Incidents

La moitié des déclarations transmises (7 déclarations) est le fait du diagnostic d'une infection COVID constatée en post-ponction ou en post-transfert (frais ou congelé). Pour la plupart de ces événements, le processus de prise en charge « COVID » de l'AMP tel que préconisé dans les recommandations diffusées par l'ABM a été respecté ; les questionnaires spécifiques ont été complétés, les patientes ne présentaient pas le jour du transfert de signes cliniques infectieux. Aucune mesure correctrice d'une erreur ou d'un accident ne peut être alors proposée.

L'intérêt d'un suivi spécifique quand les gamètes seront utilisés (post-ponction) ou si elles ont été utilisées (post-transfert) est clair mais ne relève pas du champ spécifique de l'AMP vigilance.

Les autres déclarations (7 déclarations) sont le fait de gestes annulés du fait d'une infection COVID intercurrente (pendant la stimulation notamment).

Effets indésirables

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 notamment pendant les groupes de travail « AMP et COVID » organisés par l'ABM.

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. 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 plus haut.

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

RT-PCR COVID positif à 7 SA d'aménorrhée post-FIV/ICSI
RT-PCR COVID positif à 9 SA d'aménorrhée post-TEC Grossesse non évolutive
RT-PCR COVID positif à 9 SA d'aménorrhée post-TEC Grossesse non évolutive
Infection maternelle COVID grave à 32 SA (post AMP) nécessitant une hospitalisation en réanimation et une césarienne pour sauvetage maternelle. Naissance vivante mais évolution défavorable avec décès à J6 dans un contexte de sepsis bactérien néonatal retardé et coagulation intra vasculaire disséminée. Evolution maternelle favorable.

Pour chacune de ces déclarations, il a été transmis aux CLA déclarants 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, en vue 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.

IV.1.4.2 Les autres événements hors champ

Deux ponctions blanches sont déclarées sans qu'aucune cause n'ait été retrouvée (pas d'erreur de traitement ni dans la posologie, ni dans l'administration). Toutes les ponctions blanches ne relèvent pas de l'AMP vigilance et ne doivent donc pas être systématiquement déclarées. Toutefois, si elles sont la résultante d'un incident et qu'il répond à la définition d'un incident d'AMP vigilance alors celui-ci doit être déclaré (cf. chapitre IV.3.5).

Parfois, certains établissements qui rencontrent des difficultés organisationnelles notamment concernant les ressources humaines en font le signalement via une déclaration d'AMP vigilance. Ces problématiques peuvent être un terrain favorisant la survenue d'incidents ou d'effets mais ne répondent pas à la définition stricte des événements de vigilance aussi sont-elles classées en hors champ.

Enfin, un établissement a déclaré avoir reçu pour analyse diagnostique un échantillon de tissus testiculaires sans aucun renseignement clinique ni sans en avoir été averti au préalable. Ce signalement ne concerne pas un geste d'AMP et donc ne relève pas du champ de l'AMP vigilance.

Point sur les malformations fœtales

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

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

Deux déclarations de ce type ont été adressées à l'Agence de la biomédecine en 2021.

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

Un couple est suivi en AMP dans le cadre d'une autoconservation de spermatozoïdes avant traitement par chimiothérapie pour un sarcome d'Ewing. Une grossesse est obtenue après insémination intra-utérine avec spermatozoïdes congelés. Il est découvert à 24 SA, la mutation du gène SKI responsable d'un syndrome de Shprintzen–Goldberg. Il s'agit d'une mutation de novo, l'anomalie retrouvée n'est pas observée chez les parents. Une interruption médicale de grossesse (IMG) est décidée après conseil génétique.

L'autre déclaration (cf. chapitre IV.3.5-k) est enregistrée, à ce jour, dans la base d'AMP vigilance en 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 ».

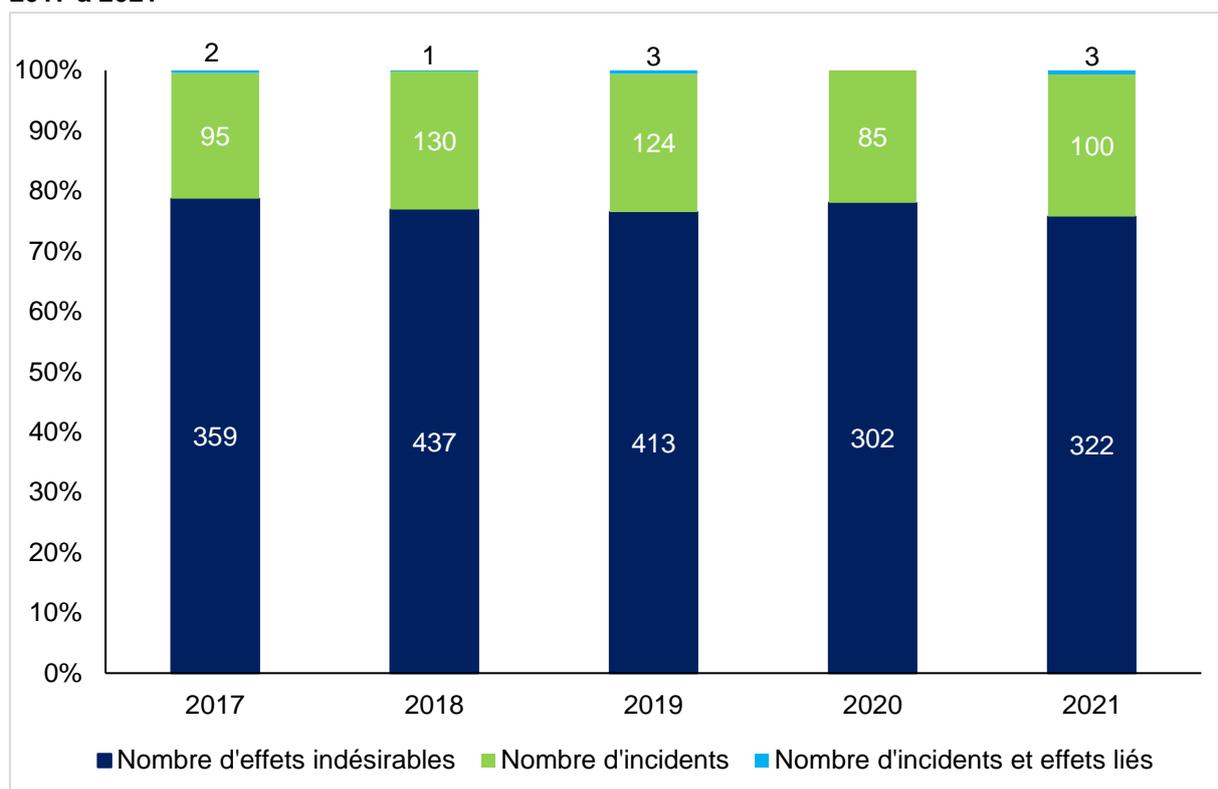
Cette typologie peut s'appliquer s'il est établi que la survenue de ces malformations ou anomalies sont imputables (certaine, possible ou probable) aux gamètes issues du don. Cette information n'est pas toujours disponible immédiatement et la requalification en hors champ peut survenir dans un second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

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

En 2021, l'Agence de la biomédecine a reçu 425 déclarations qui entrent dans le champ de l'AMP vigilance. Elles sont réparties en 322 déclarations d'effets indésirables, 100 déclarations d'incidents et 3 incidents et effets indésirables liés.

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

Figure AMPV3 Evolution du nombre et de la proportion d'effets indésirables et d'incidents de 2017 à 2021



Sur les cinq dernières années, la proportion d'incidents et d'effets indésirables reste stable. En effet, les effets indésirables représentent chaque année entre 75% et 80% des événements déclarés.

IV.2 Les effets indésirables

IV.2.1 Chiffres clés

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

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

Activité	2019			2020			2021
	Nombre de tentatives (a)	Nombre d'EI (b)	EI déclaré /1000 tentatives	Nombre de tentatives (a)	Nombre d'EI (b)	EI déclaré /1000 tentatives	Nombre d'EI (b)
AMP	158121	390	2,5	123174	278	2,3	291
Inséminations	47140	5	0,1	35631	3	0,08	6
Fécondations (FIV, ICSI)	64704	352	5,4	47454	262	5,5	284
TEC	46277	11	0,2	40089	9	0,2	1
Type AMP non renseigné	0	22		0	4		0
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 (c)	8654	15	1,7	8058	18	2,2	22
Dons (gestion des donneurs)	1152	7	6,1	624	2	3,2	7
Donneurs de gamètes	317	0	0	135	0	0	0
Donneuses de gamètes	835	7	8,4	489	2	4,1	7

(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, mises en fécondation (don d'ovocytes) et décongelations d'ovocytes (ICSI) ;

(b) EI : Effet indésirable ;

(c) 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).

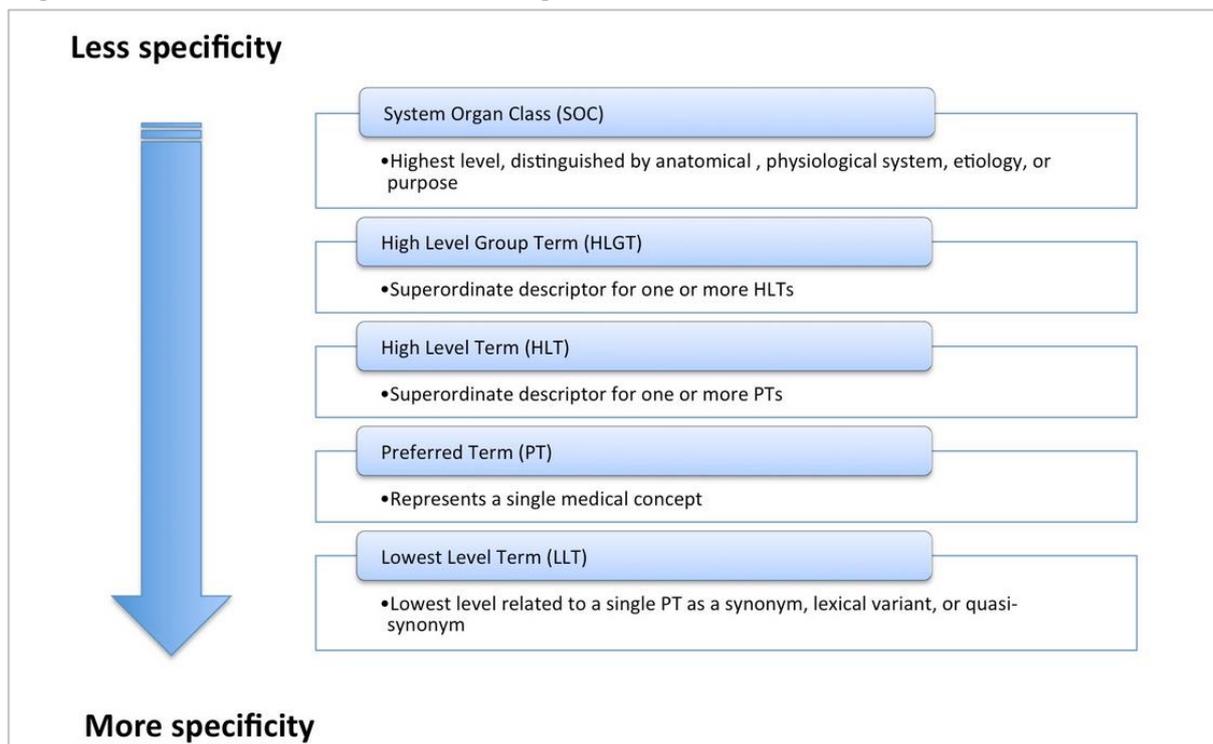
- Pour l'activité d'AMP, en moyenne au niveau national, si on rapporte le nombre d'effets indésirables déclarés à l'activité, on obtient un taux de survenue d'EI compris entre 2 et 3 EI selon les années pour 1000 tentatives d'AMP. Ce dernier est plus important pour l'activité de FIV/ICSI qui est une 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 : 1,7 ‰ en 2019 et 2,2 ‰ en 2020.
- Concernant l'activité de don, on observe également un taux d'EI /1000 patients variable selon les années : 6,1 ‰ en 2019 et 3,2 ‰ en 2020. Sur les 3 dernières années, aucun EI n'a été déclaré chez un donneur de sperme.

Ces taux sont donnés à titre informatif. En effet, le nombre d'effets indésirables déclarés en vigilance n'étant pas exhaustif, le taux calculé ne peut refléter une proportion exacte.

IV.2.2 Typage des effets indésirables

Les effets indésirables ont été typés selon le thesaurus MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) (terminologie médicale utilisée, notamment, dans la codification des effets indésirables déclarés en pharmacovigilance). La terminologie MedDRA est constituée de différents niveaux de spécificité (cf. figure AMPV4).

Figure AMPV4. Hiérarchie de la terminologie MedDRA



Cette terminologie comprend 5 niveaux de spécificité allant du moins spécifique ou 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 2021 a été codé selon cette terminologie en choisissant un ou deux termes spécifiques (PT ou LLT). Un PT/LLT peut être rattaché à plusieurs SOC ; il a été décidé, de prendre en compte le SOC le plus pertinent par rapport à la description figurant dans la déclaration, pour faciliter l'analyse des effets indésirables.

IV.2.3 Répartition des effets indésirables par discipline médicale

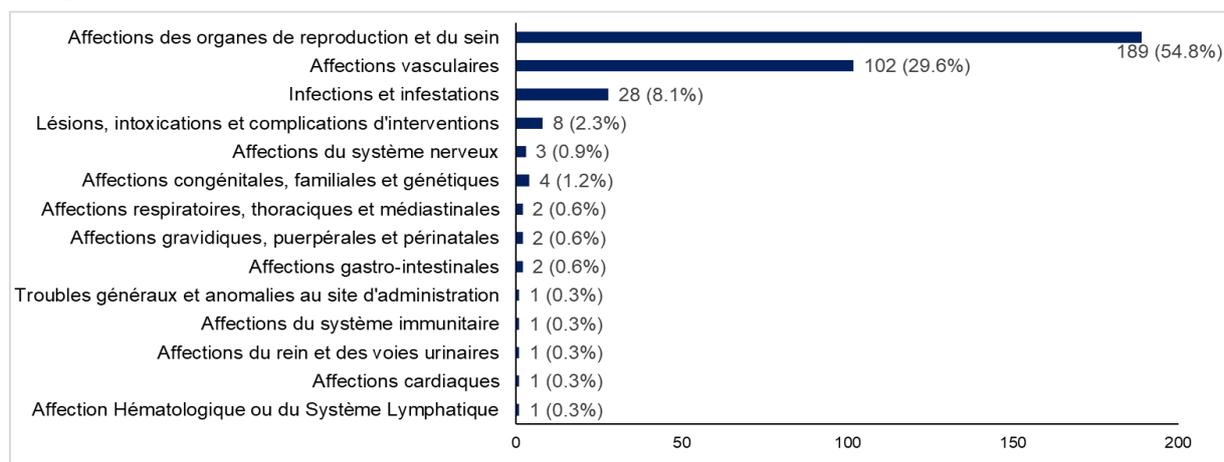
Pour une déclaration d'EI, il est possible de qualifier cet événement avec plus d'un PT ou LLT, le nombre d'EI présenté par la suite sera donc supérieur au nombre de déclarations d'EI. En 2021, 345 ont été rapportés pour 322 déclarations d'EI.

En 2021, on remarque que les 3 types d'effets indésirables (EI) le plus souvent rapportés sont :

- Les affections des organes de reproduction et du sein qui représentent environ 55% des EI (hyperstimulations ovariennes et leurs conséquences) ;
- Les affections vasculaires qui représentent environ 30% des EI (hémopéritonites, thromboses...) ;
- Les infections qui représentent environ 8% des EI (abcès, pyosalpinx, pelvipéritonite...).

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

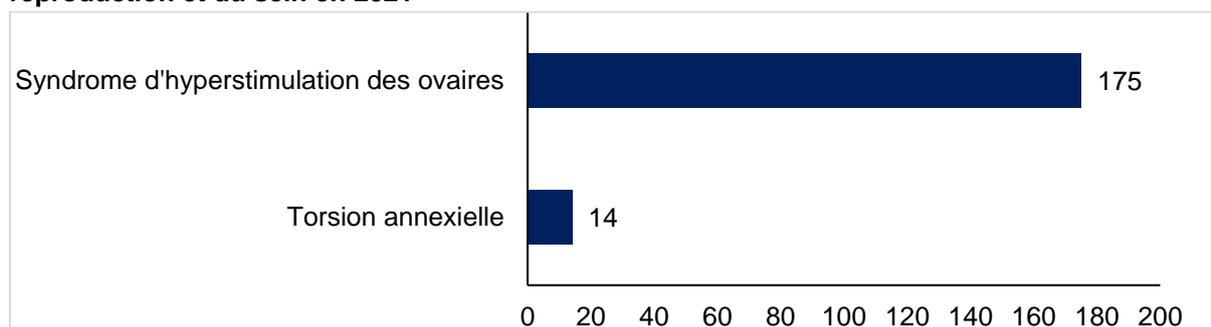
Figure AMPV5 Répartition des effets indésirables en 2021 par system organ class (SOC) selon MedDRA



IV.2.3.1 Répartition des effets indésirables relatifs aux affections des organes de reproduction et du sein

La répartition des effets indésirables relatifs aux affections des organes de reproduction et du sein en 2021 est représentée ci-dessous.

Figure AMPV6 Répartition des effets indésirables relatifs aux affections des organes de reproduction et du sein en 2021

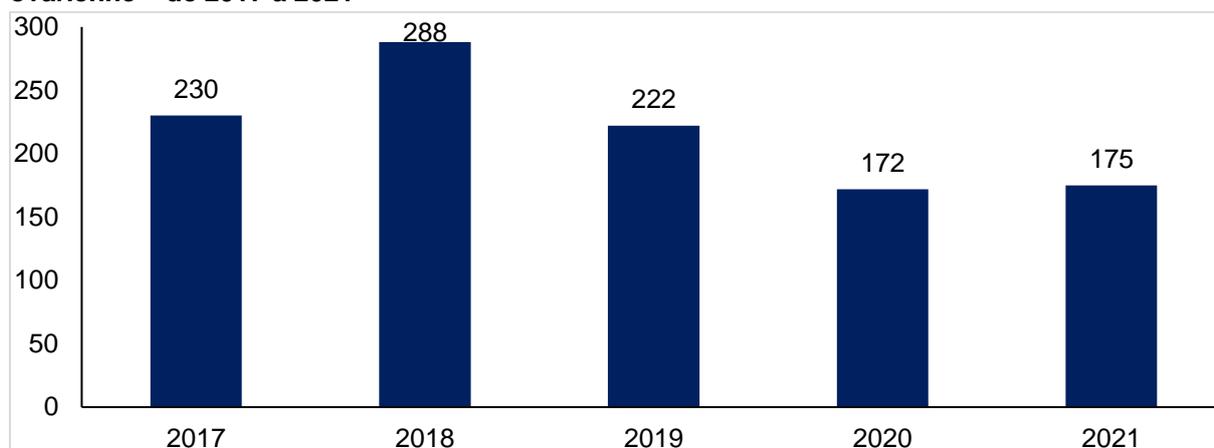


En 2021, environ 55% des déclarations d'effets indésirables concernent des complications relatives aux affections des organes de la reproduction et du sein (189/345). Il s'agit essentiellement des syndromes d'hyperstimulation ovarienne (SHO) et des torsions d'annexe qui représentent respectivement 92,6% (175/189) et 7,4% (14/189) 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 en identifier les risques de survenue par une analyse structurée des données de chaque centre. L'évolution de ce type d'effet indésirable est tout particulièrement suivi.

En 2020 et en 2021, 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 AMPV7 Evolution des déclarations d'effets indésirables « syndrome d'hyperstimulation ovarienne » de 2017 à 2021



Sur les 5 dernières années, les syndromes d'hyperstimulation ovarienne représentent en moyenne 217 ± 47 déclarations par an. En 2020 et 2021, on observe une diminution d'environ 20% de ces SHO par rapport à 2019. Cette diminution peut s'expliquer par la baisse du nombre de déclarations en lien avec le contexte sanitaire. 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. Cette tendance est celle vers laquelle nous tendons avec l'envoi des courriers précisant le nouveau mode de gestion.

***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 $\mu\text{mol/l}$) et dysfonction hépatique (enzymes hépatiques * 3 fois la normale)
- **Grade C : défaillance organique :**
 - Syndrome de détresse respiratoire aiguë
 - Insuffisance rénale aiguë

Autres complications de l'hyperstimulation ovarienne

- Thrombose
- Torsion d'annexe

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne compliqué d'une insuffisance rénale aigüe.

La patiente bénéficie d'un protocole antagoniste, 31 ovocytes sont ponctionnés et devant des facteurs de risque de syndrome d'hyperstimulation, il est décidé un Freeze-all. La patiente sort avec une prescription d'HBPM et de bas de contention.

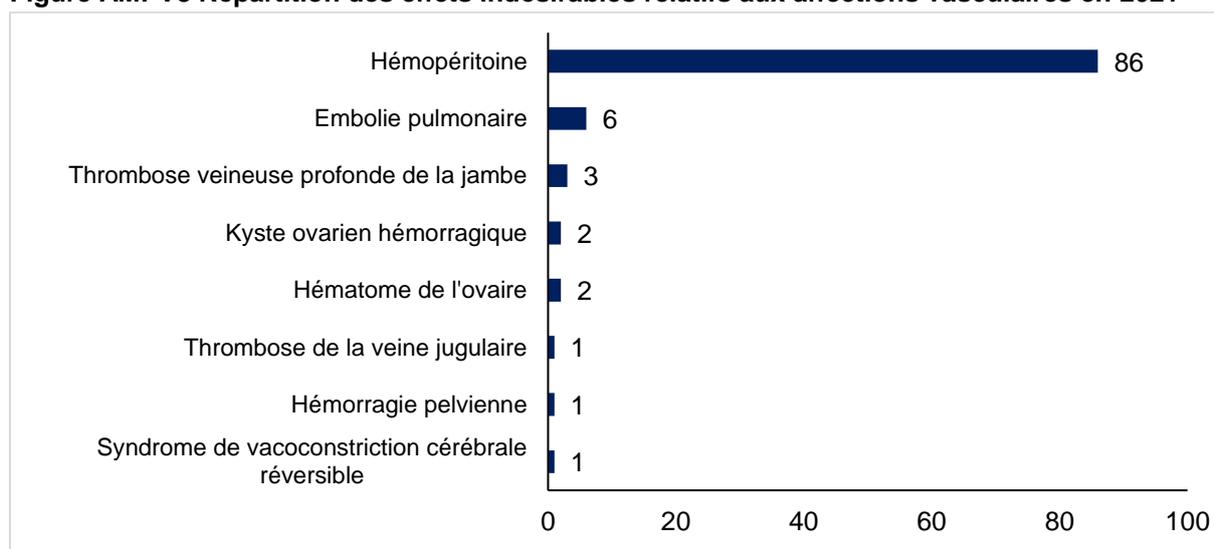
A 7 jours post-ponction, elle est réhospitalisée pour HSO sévère compliquée d'une d'insuffisance rénale aigüe dont l'évolution sous traitement est favorable.

La survenue de cet événement est en partie liée à une erreur de compréhension de la patiente qui ne s'est pas présentée aux différents rendez-vous de surveillance ; les consignes n'ont pas pu lui être données correctement, et la patiente décale son déclenchement et ce décalage entraîne une stimulation prolongée.

IV.2.3.2 Répartition des effets indésirables relatifs aux affections vasculaires

La répartition des effets indésirables relatifs aux affections vasculaires en 2021 est représentée ci-dessous.

Figure AMPV8 Répartition des effets indésirables relatifs aux affections vasculaires en 2021

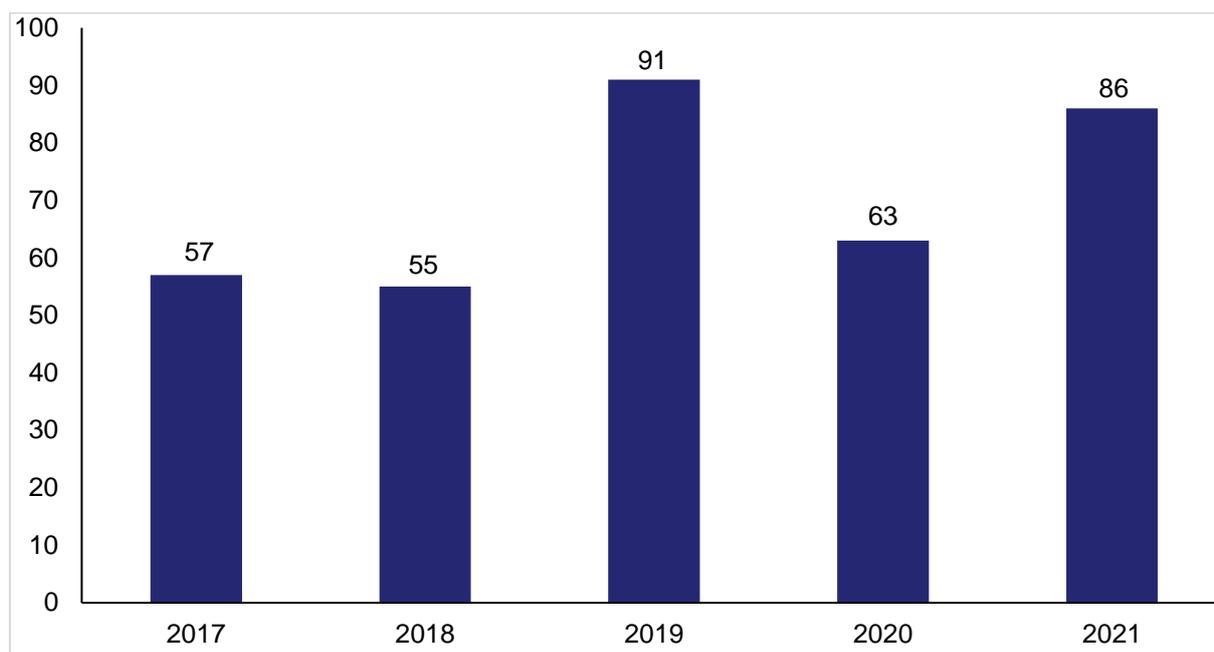


En 2021, les affections vasculaires représentent 29,6% (102 cas) des effets indésirables déclarés.

Les hémopéritoines post-ponction ovariennes représentent tous les ans une part importante des déclarations d'effets indésirables. Ces hémopéritoines représentent 84% des affections vasculaires déclarées et 24,9% des effets indésirables déclarés.

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

Figure AMPV9 Evolution des déclarations effet indésirable « hémopéritoine » de 2017 à 2021



Depuis 2017, on observe une augmentation croissante du nombre de déclarations d'hémopéritoines. 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. En 2020, la diminution du nombre d'hémopéritoines est probablement liée à l'arrêt des activités d'AMP dans le contexte épidémique, cependant en 2021, le nombre de déclarations est revenu au nombre moyen « habituellement » observé.

A noter qu'en parallèle de l'enquête menée par l'ABM, certains centres ont mis localement en place des enquêtes sur cette même thématique. En effet, l'hypothèse de l'implication d'une référence spécifique d'aiguille a été évoquée dans la survenue de ces cas d'hémopéritoines. Dans ces cas-là, les équipes ont décidé de changer de modèles ou de fabricants avec dans certains cas une diminution du nombre de cas. Une déclaration de matériovigilance a été faite concomitamment pour ces déclarations.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Hémopéritoine

La patiente bénéficie d'un protocole antagoniste, 17 ovocytes sont ponctionnés et devant des facteurs de risque de syndrome d'hyperstimulation, il est décidé un Freeze-all.

Au décours précoce de la ponction, elle présente un malaise et est gardée sous surveillance. Quelques heures plus tard, la symptomatologie s'aggrave avec notamment une hypotension à 8/5, des violentes douleurs abdominales et une pâleur cutanée.

La NFS de contrôle montre une chute de 3 points.

Il est décidé une coelioscopie en urgence qui met en évidence un saignement en nappe au niveau de l'ovaire droit, il est pratiqué une hémostase de l'ovaire droit, un lavage. Au total, il est évacué un hémopéritoine de 1 litre.

Un avis hématologique avait été demandé en pré-ponction devant un TCA allongé initial. Cette anomalie est jugée sans risque hémorragique car les facteurs VIII, IX, XI, XII sont normaux.

.../...

En peropératoire, le TP est perturbé et le facteur X abaissé.
Sur le contrôle à 6 semaines, le TCA est normalisé mais les anticorps anti-nucléaires sont positifs à seuil non significatif.
L'hypothèse est faite d'un anticoagulant circulant (non retrouvé) pendant la stimulation ayant perturbé le premier TCA mais sans explication hématologique au saignement.

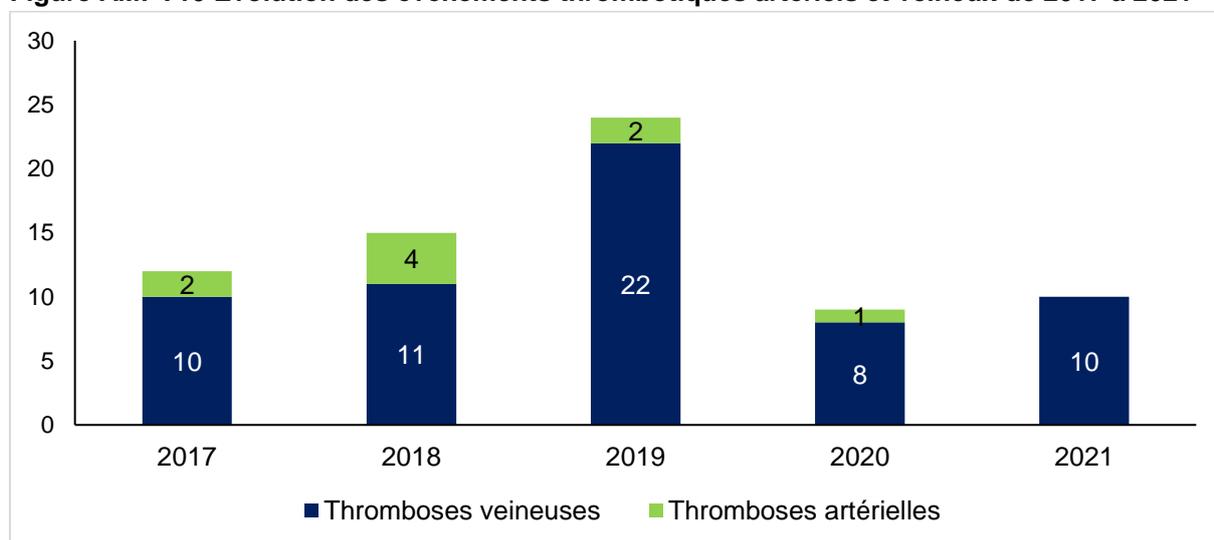
Thromboses artérielles et veineuses

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 2021, les accidents thrombo-emboliques représentent encore 9,8% (10/102) des affections vasculaires et 2,9% des effets indésirables déclarés. Parmi ces thromboses, il s'agit uniquement de thromboses veineuses et plus particulièrement d'embolies pulmonaires (6/10). Parmi ces dix événements thrombotiques, une embolie pulmonaire associée à une thrombose veineuse profonde de la jambe est survenue après transfert d'embryon congelé (TEC).

Pour 2 cas, un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère était associé. Compte tenu de leur gravité potentielle, ces événements thrombotiques sont tout particulièrement suivis.

Figure AMPV10 Evolution des évènements thrombotiques artériels et veineux de 2017 à 2021



Le nombre d'évènements thrombotiques artériels et veineux déclarés est relativement stable et se situe autour d'une dizaine de déclarations par année. En 2019, on a observé une augmentation de 60% de ces déclarations par rapport à l'année précédente mais pour les années suivantes, ce nombre est revenu au nombre moyen « habituellement » observé.

De manière générale, on observe surtout des thromboses veineuses (70 à 90%).

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Embolie pulmonaire

La patiente bénéficie d'un protocole antagoniste, 5 ovocytes sont ponctionnés, deux embryons sont transférés à J3.

La patiente ne présente aucun antécédent personnel ou familial de maladie thromboembolique ; elle a fait 2 ans auparavant une fausse couche spontanée après un transfert d'embryon congelé.

Au décours de la tentative, elle ne présente pas d'HSD associée.

A J11 post-ponction, la patiente rentre à son domicile via un vol long-courrier.

A J14 post-ponction, elle est hospitalisée en urgence pour une embolie pulmonaire ; à noter qu'une grossesse a débuté dans les suites de cette AMP.

Il n'y a pas de thrombose des membres inférieurs associée.

L'évolution est favorable sous traitement.

A ce jour, les résultats du bilan de thrombophilie pratiqué dans les suites de la grossesse ne sont pas disponibles.

Embolie pulmonaire

Une patiente est hospitalisée en urgence pour une embolie pulmonaire bilatérale proximale associée à une thrombose veineuse jugulaire dans les suites d'une grossesse obtenue par FIV et pour laquelle une HSD est survenue. Un traitement par héparine avait été prescrit au décours immédiat de l'HSD mais la patiente qui n'a pas bien compris les modalités de son traitement préventif l'a arrêté prématurément. L'évolution sous traitement est favorable.

Une réunion de retour d'expérience se tient avec l'équipe médicale ; il est décidé de revoir les informations et les consignes transmises avec la prescription des anticoagulants dans ces situations à risque.

Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible

La patiente est en cours de stimulation et a débuté son traitement par gonadotrophines alors qu'elle présente une paralysie faciale.

Le diagnostic posé est celui de syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible et est imputé au traitement par gonadotrophines. Le bilan de thrombophilie est négatif. Après l'arrêt immédiat du traitement, l'évolution est favorable.

A noter que la patiente présente les facteurs de risque suivants : tabagisme sevré, IMC=32.

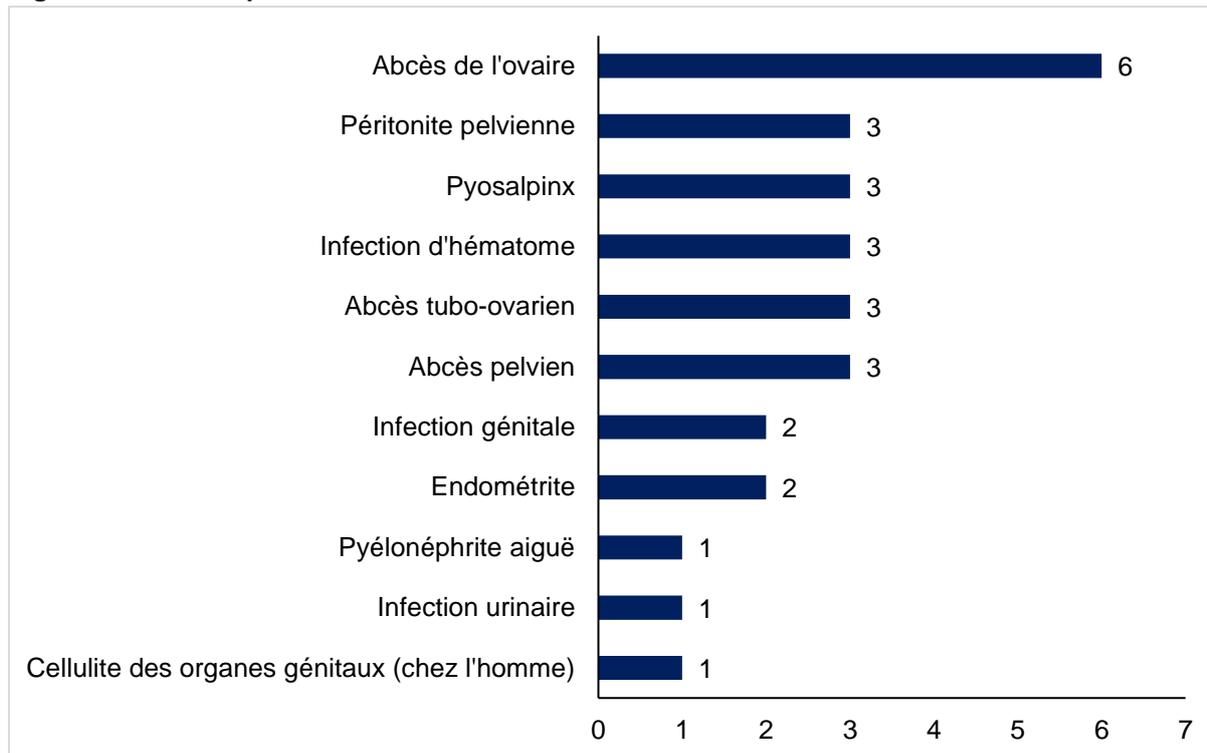
Elle ne présente pas d'antécédents familiaux de thrombose mais présente une fuite aortique minime pour laquelle elle est régulièrement suivie.

Pour la suite de la prise en charge et après avis spécialisé d'un neurologue et d'un médecin interniste, un traitement par Kardegic® à visée préventive est prescrit.

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

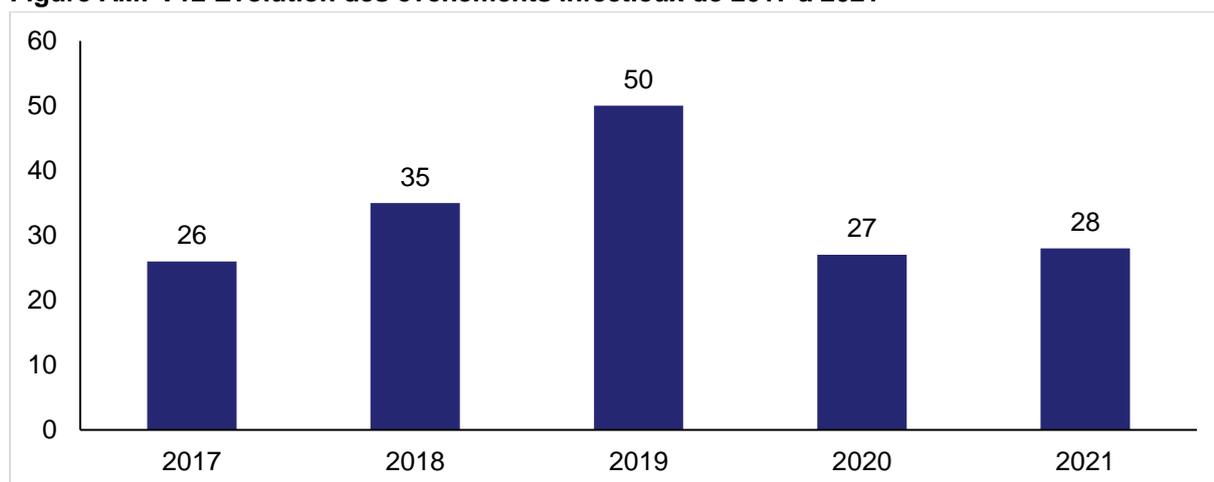
La répartition des effets indésirables relatifs aux infections et infestations en 2021 est représentée ci-dessous.

Figure AMPV11 Répartition des effets indésirables relatifs aux infections et infestations en 2021



En 2021, environ 8,1% des déclarations d'effets indésirables concernent des complications relatives aux infections et aux infestations (28/345). Ces événements infectieux au décours de ponctions folliculaires concernent principalement des infections liées aux organes de reproduction. Parmi ces 28 infections, aucune infection n'est survenue en post-TEC, 5 sont survenues chez des patientes prises en charge en préservation de la fertilité et 3 sont survenues après insémination.

Figure AMPV12 Evolution des évènements infectieux de 2017 à 2021



Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Abcès tubo-ovarien

La patiente bénéficie d'un protocole antagoniste, 17 ovocytes sont ponctionnés dans un contexte de préservation de fertilité pour endométriose.

La ponction est considérée comme facile et il n'est pas mentionné sur le compte rendu opératoire que l'aiguille de ponction soit passée par un endométriome.

Il n'est pas prescrit d'antibiothérapie prophylactique encadrant le geste.

A J10 post-ponction, la patiente est hospitalisée en urgence pour un syndrome douloureux abdominal associé à de la fièvre.

Le bilan biologique met en évidence un syndrome inflammatoire avec une hyperleucocytose et une CRP à 180. Les examens bactériologiques (ECBU, prélèvements vaginaux) sont négatifs, le TDM pelvien initial est normal. Par contre sur l'échographie pelvienne, pratiquée le lendemain de l'admission, une image oblongue hétérogène peu vascularisée, para ovarienne droite évoquant un abcès tubo-ovarien est mise en évidence.

Une triple antibiothérapie (Rocéphine®, Flagyl®, Doxycycline®) est prescrite.

L'évolution est favorable sous traitement.

Dans les suites de cet événement, il est décidé de prescrire une antibioprophylaxie systématique dès qu'il est constaté la présence d'un endométriome > 20 mm à la ponction.

Cellulite bilatérale des bourses

Le patient est hospitalisé pour biopsie testiculaire dans un contexte d'infertilité primaire. Il a pour antécédent une orchépididymite à l'âge de 1 an, un tabagisme à 10 paquets/années, une drépanocytose hétérozygote et une obésité avec IMC 35.

A J5 post-biopsie, le patient consulte en urgence dans une structure près de son domicile pour des douleurs et un œdème testiculaire associés à un syndrome fébrile. L'examen clinique retrouve une plaque de cellulite de la bourse gauche. Il n'est alors prescrit aucun examen complémentaire, une antibiothérapie (Augmentin®) est prescrite. Deux jours plus tard, devant la persistance des signes cliniques, le patient consulte à nouveau aux urgences. Le bilan biologique montre un syndrome inflammatoire important avec une CRP à 132 et l'échographie scrotale met en évidence un hématome bilatéral des testicules. L'ECBU est négatif. Il n'est pas pratiqué d'examen bactériologique local.

.../...

L'Augmentin® est arrêté et après une injection initiale de Tazocilline®, il est prescrit une triple antibiothérapie ; Tazocilline®, Piperacilline® et Gentamycine® ; le patient est hospitalisé en infectiologie. Devant l'apparition d'un écoulement scrotal deux jours plus tard, un prélèvement est pratiqué et qui met en évidence un *Staphylocoque aureus* et un *Staphylocoque lugdunensis*. L'évolution sous traitement est favorable sans séquelle.

Dans les suites de cet évènement, il n'est pas envisagé de modifier la procédure de décontamination cutanée ou les règles d'asepsie ; le chirurgien a suivi le protocole habituel d'asepsie du bloc opératoire. Une revue des cas précédents est faite par le CLA ; plus d'une 20aine de biopsies testiculaires ont été réalisées dans l'établissement et ce type de complications n'a été signalé qu'à 2 reprises en incluant ce cas.

Pyélonéphrite

La patiente bénéficie d'un protocole antagoniste, 18 ovocytes sont ponctionnés et du fait de la prescription d'un Freeze-all, il n'y a pas de transfert frais.

A J2 post-ponction, la patiente consulte aux urgences pour un syndrome douloureux abdominal.

L'examen clinique retrouve une défense en fosse iliaque gauche et une douleur à la percussion lombaire gauche. Le bilan biologique met en évidence un syndrome inflammatoire important et le TDM montre de multiples foyers de néphrite gauche avec un épaississement des parois pyéliqués et une infiltration de la graisse péripyélique. L'ECBU est positif à *Escherichia Coli BLSE*. L'évolution sous antibiothérapie est favorable. A noter que la désinfection vaginale pré-ponction a été faite selon l'avis relatif à la procédure de désinfection avant ponction ovocytaire dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (AMP).

IV.2.3.4 Autres effets indésirables

La répartition des effets indésirables relatifs aux autres SOC's en 2021 (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 2021

MedDRA_SOC	MedDRA_PT_LLT	Nombre de déclarations
Affection Hématologique ou du Système Lymphatique	Anémie aggravée	1
Affections cardiaques	Réaction vagale	1
Affections congénitales, familiales et génétiques	Malformation fœtale	1
	Malformations congénitales	2
	Mucoviscidose	1
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale aiguë	1
Affections du système immunitaire	Urticaire	1
Affections du système nerveux	Lésion du nerf sciatique poplité externe	1
	Méningite aseptique	1
	Retard du développement moteur	1
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale	1
	Occlusion intestinale	1

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	Grossesse extra-utérine	1
	Grossesse multiple	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	1
	Pneumopathie	1
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Blessure vaginale	1
	Lésion à la vessie	7
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	1

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Lésion du nerf sciatique poplité externe

La patiente bénéficie d'une ponction sous anesthésie générale. Au décours immédiat de la ponction, il est constaté l'apparition d'un déficit moteur et sensitif du pied gauche. Un avis neurologique est demandé en urgence et évoque un syndrome de compression du nerf sciatique poplité externe au niveau du col du péroné qui est confirmé par électromyogramme. L'évolution est favorable spontanément.

Un rappel est fait auprès de la responsable du bloc opératoire pour la sensibilisation du personnel à l'installation et à la désinstallation des patients sur la table d'opération.

Urticaire

La patiente est en cours de stimulation et a débuté son traitement par gonadotrophines. Au décours immédiat de la première injection, la patiente présente une urticaire géante sans signe de gravité respiratoire associé. Le traitement est aussitôt arrêté, la stimulation est continuée avec un nouveau traitement et la ponction a lieu sans anomalie notable. Dans le contexte de cette réaction allergique récente, il est décidé de ne pas faire de transfert frais et de faire un Freeze-all.

La patiente n'a pas d'antécédent allergique particulier. Le bilan étiologique (notamment virologique) est négatif.

La patiente est adressée en consultation d'allergologie (pas de retour à ce jour).

Lésion vésicale

La patiente bénéficie d'une ponction ovocytaire pendant laquelle 6 ovocytes sont ponctionnés. Au décours immédiat, elle présente une hématurie macroscopique qui nécessite la mise en place d'une sonde urinaire à double courant pour décaillotage puis une cystoscopie qui met en évidence une plaie de la vessie. Il est décidé de ne pas faire de transfert frais et un Freeze-all est prescrit.

Dans les suites de cet événement, il est rappelé à l'ensemble des médecins effectuant les ponctions de réaliser celles-ci vessie vide et si nécessaire après sondage urinaire.

IV.2.4 Evénements donneur/donneuse

Parmi les 345 effets indésirables, 7 déclarations concernaient les donneuses d'ovocytes.

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

MedDRA_SOC	MedDRA_PT_LLTT	Nombre de déclarations
Affections des organes de reproduction et du sein	Syndrome d'hyperstimulation des ovaires	1
Affections vasculaires	Hémopéritoine	2
	Hémorragie pelvienne	1

Infections et infestations	Abcès de l'ovaire	1
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Lésion à la vessie	2

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

La donneuse d'ovocytes bénéficie d'une ponction sans difficulté particulière ; elle est porteuse d'un stérilet et ne présente pas d'antécédent particulier.

A J10 post-ponction, elle consulte en urgence pour des douleurs pelviennes et un syndrome infectieux clinique. Le diagnostic initial retenue est celui d'une angine qui est traitée par une antibiothérapie per os. La fièvre disparaît mais la patiente continue de présenter dans les semaines qui suivent des douleurs pelviennes fluctuantes plus ou moins intenses.

A 2 mois post-ponction, elle consulte à nouveau en urgence devant l'aggravation de ses symptômes. Le bilan biologique montre un syndrome inflammatoire important avec une CRP à 206, le scanner met en évidence un abcès ovarien de 9 cm. Une ponction sous échographie est pratiquée, le liquide de ponction est positif à *Streptococcus anginosus*. Une antibiothérapie de 3 semaines est prescrite. L'évolution sous traitement est favorable.

Dans les suites de cet événement, le protocole de désinfection pré-ponction est revu.

IV.2.5 Evénements enfants issus d'une AMP

La déclaration des EI relatifs aux personnes issues d'une AMP a été introduite en 2016 par décret, mais peu de déclarations sont effectivement reçues. Cette année, 5 déclarations ont été enregistrées. Les pédiatres et les médecins généralistes qui sont le plus souvent les médecins de première intention de ces patients ne connaissent pas forcément le circuit d'AMP vigilance.

Ce suivi est une préoccupation des professionnels de l'AMP et ce sujet est régulièrement abordé lors des groupes de travail avec l'ABM ; il apparaît, notamment, que le type de pathologies à déclarer n'est pas clairement identifié. Pendant ces échanges, il a été évoqué d'utiliser les données du Système national des Données de Santé (SNDS). Cette exploration pour surveillance serait complémentaire du circuit de déclaration en AMP vigilance.

En parallèle, pour sensibiliser les professionnels sur cette thématique, une formation en e-learning sur l'AMP vigilance est actuellement en cours de finalisation (cf. chapitre V.7) en partenariat avec le pôle de formation de l'ABM. Elle comprend deux parcours selon le profil du participant ; CLA et professionnels de santé non CLA (pédiatre, généraliste, ...).

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

MedDRA_SOC	MedDRA_PT_LL	Nombre de déclarations
Affections congénitales, familiales et génétiques	Malformation fœtale	1
	Malformations congénitales	2
	Mucoviscidose	1
Affections du système nerveux	Retard du développement moteur	1

IV.2.6 Gravité et conséquences

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

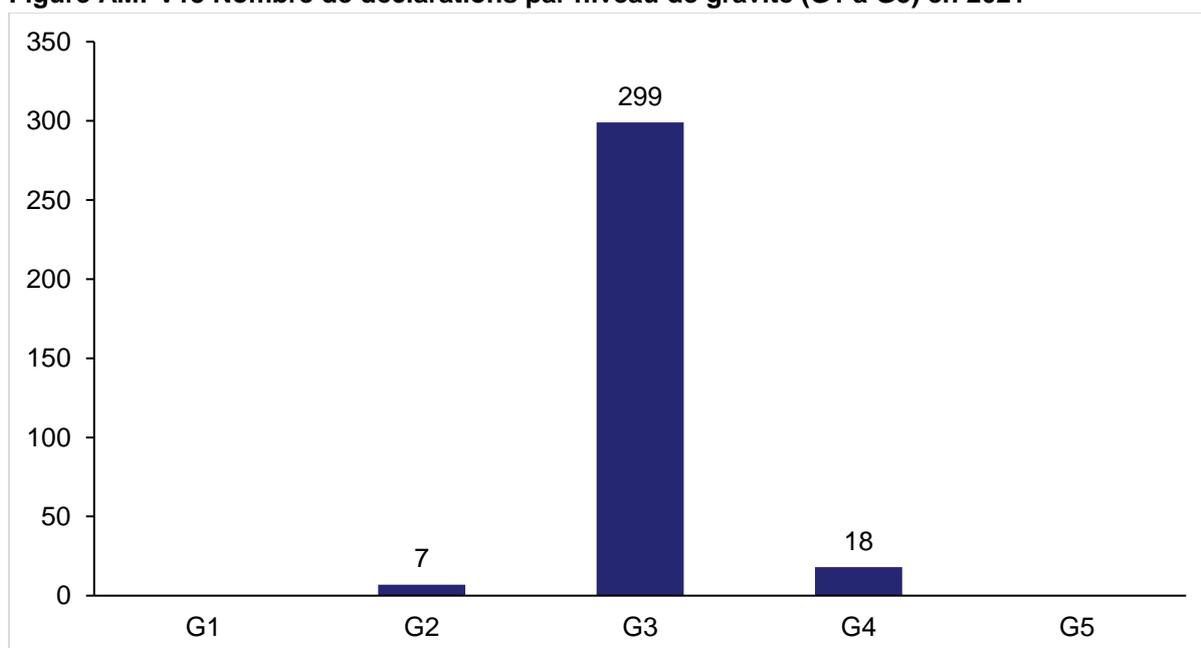
Il existe 5 niveaux de gravité allant de G1 à G5 dont les définitions sont explicitées dans le tableau ci-dessous.

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

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

L'évolution du nombre de déclarations par niveau de gravité en 2021 est présentée sur la figure ci-dessous.

Figure AMPV13 Nombre de déclarations par niveau de gravité (G1 à G5) en 2021



En 2021, les effets indésirables graves (gravité G3 et au-delà) représentent 97,5% (n= 317) des 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 2021 sont reportées ci-dessous.

Tableau AMPV7 : Nombre d'hospitalisations pour effets indésirables (2021)

Conséquences	N
Hospitalisation sans mise en jeu du pronostic vital	257
Hospitalisation et mise en jeu du pronostic vital	36
Hospitalisation et mise en jeu du pronostic vital non connue	17
Hospitalisation non renseignée	1
Aucune hospitalisation	14
Total (évènements chez le patient)	325

On constate que 95,4% des EI déclarés ont entraîné une hospitalisation. Cette information n'a pas été transmise pour 0,3% des déclarations. Parmi les EI ayant nécessité une hospitalisation, environ 12% (36/310) 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 2021

PT LLT	N*	Moyenne	Écart-type	Médiane
Abcès de l'ovaire	6	6,6	2,3	5
Abcès pelvien	2	10,0	0,0	10
Abcès tubo-ovarien	3	5,3	4,2	4
Anémie aggravée	1	1,0	0	1
Blessure vaginale	1	1,0	0	1
Cellulite des organes génitaux (chez l'homme)	1	6,0	0	6
Dyspnée	1	1,0	0	1
Embolie pulmonaire	5	5,0	1,2	5
Endométrite	2	2,5	0,7	2,5
Fièvre	1	2,0	0	2
Grossesse extra-utérine	1	5,0	0	5
Hématome de l'ovaire	1	3,0	0	3
Hémopéritoine	86	2,2	1,3	2
Hémorragie pelvienne	1	0	0	0
Infection d'hématome	3	7,0	1,0	7
Infection génitale	1	5,0	0	5
Infection urinaire	1	3,0	0	3
Kyste ovarien hémorragique	1	2,0	0	2
Lésion à la vessie	7	2,4	1,3	3
Malformation fœtale	1	0	0	0
Méningite aseptique	1	2,0	0	2
Occlusion intestinale	1	5,0	0	5
Pneumopathie	1	3,0	0	3
Pyosalpinx	3	5,7	2,5	6

Pyélonéphrite aiguë	1	6,0	0	6
Péritonite pelvienne	3	6,3	3,2	5
Réaction vagale	1	1,0	0	1
Syndrome d'hyperstimulation des ovaires	159	5,6	3,9	4
Syndrome de vasoconstriction réversible	1	2,0	0	2
Thrombose veineuse profonde de la jambe	1	1,0	0	1
Torsion annexielle	12	2,0	1,7	1
Total	310	3,8	1,9	3

* Nombre d'effets indésirables avec hospitalisation

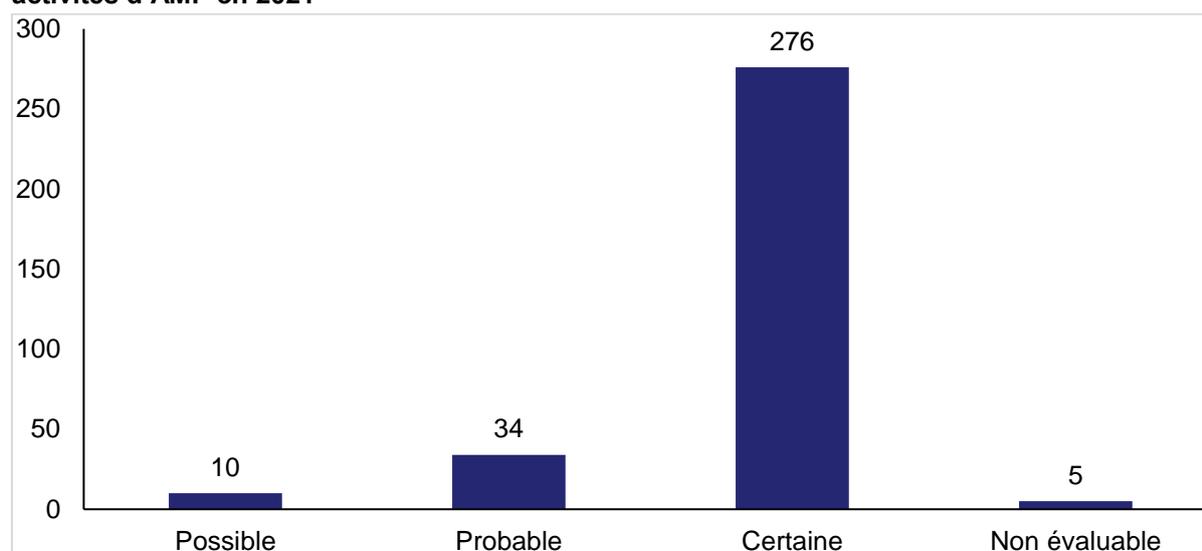
Le nombre total de jours d'hospitalisation de l'ensemble des EI déclarés représente 1274 jours. Pour l'ensemble des effets indésirables avec hospitalisation, la durée moyenne du séjour a été de 3,8 jours avec une médiane à 3 jours. En 2021, les durées moyennes d'hospitalisation les plus longues s'observent pour les complications infectieuses (abcès, péritonite pelvienne, pyélonéphrite, infection d'hématome...).

IV.2.7 Imputabilité

Le déclarant doit évaluer l'imputabilité de l'effet indésirable selon une échelle proposée par l'Agence de la biomédecine. Il s'agit d'une estimation individuelle, pour une déclaration donnée, du lien entre le processus d'AMP et l'effet indésirable. L'ensemble des étapes du processus d'AMP, la qualité et la sécurité des gamètes, embryons ou tissus germinaux ainsi que leur environnement doit être pris en compte. Il peut y avoir une différence entre le niveau d'imputabilité établi lors de la survenue de l'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 AMP Vigie ou attribue une imputabilité à cet événement si cela n'a pas déjà été fait par le déclarant.

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

Figure AMPV14 : Répartition des effets indésirables selon le niveau d'imputabilité lié aux activités d'AMP en 2021



L'imputabilité des effets indésirables déclarés a été évaluée le plus souvent comme certaine (86%) en raison d'un lien connu entre l'activité d'AMP et la survenue de l'effet indésirable. Cette relation est quasi systématique pour les syndromes d'hyperstimulation ovarienne et les hémopéritoïnes.

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

Pour 5 déclarations, l'imputabilité a été évaluée comme « Non évaluable ». Il s'agit de déclarations d'effets indésirables survenus chez les enfants issus d'une AMP et pour lesquelles les CLA n'ont pas considéré possible d'établir le lien entre l'AMP et l'évènement (cf. chapitre IV.2.5).

V.2.8 Actions entreprises par les centres

En 2021, 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 2021

Indicateurs	N	%
Mesures concernant le(s) patient(s) / couple(s)	112	58,6%
Mesures concernant l'équipement - le matériel	8	4,2%
Mesures concernant le système d'information	8	4,2%
Mesures concernant le personnel	33	17,3%
Mesures organisationnelles concernant le processus d'AMP	30	15,7%
Total	191	
Nombre de centres	49	
Nombre de déclarations	141	

Des mesures correctives ont été mises en place par 49 centres d'AMP sur les 75 centres ayant déclaré un effet indésirable, ce qui représente 65% des centres. Il s'agissait, dans 58,6% (112/191) 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 17,3% des déclarations, les centres ont mis en place des mesures concernant le personnel et dans 15,7% des cas, les centres ont mis en place des mesures de type organisationnelle concernant le processus.

IV.2.9 Transmission à une autre vigilance

En 2021, 5,5% des déclarations d'effets indésirables (18/322), ont fait l'objet d'un signalement à une autre vigilance. Il s'agissait principalement d'une transmission à la pharmacovigilance.

Tableau AMPV10 Transmission d'une déclaration d'effet indésirable à une autre vigilance sanitaire en 2021

Indicateurs	N	%
Pharmacovigilance	12	66,7%
Matéiovigilance	4	22,2%
Autres	2	11,1%
Total	18	
Nombre de centres	6	
Nombre de déclarations	18	

IV.3 Incidents

IV.3.1 Chiffres clés

Parmi les 450 déclarations d'événements indésirables, l'Agence de la biomédecine a reçu 103 déclarations d'incidents, cela représente environ 24,2% 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.

IV.3.2 Répartition des incidents par étape du processus

En 2017, un nouveau thesaurus a été élaboré en se basant sur les étapes de survenue de l'incident (cf. Annexe III). L'objectif de cette classification est de permettre d'identifier l'étape 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...).

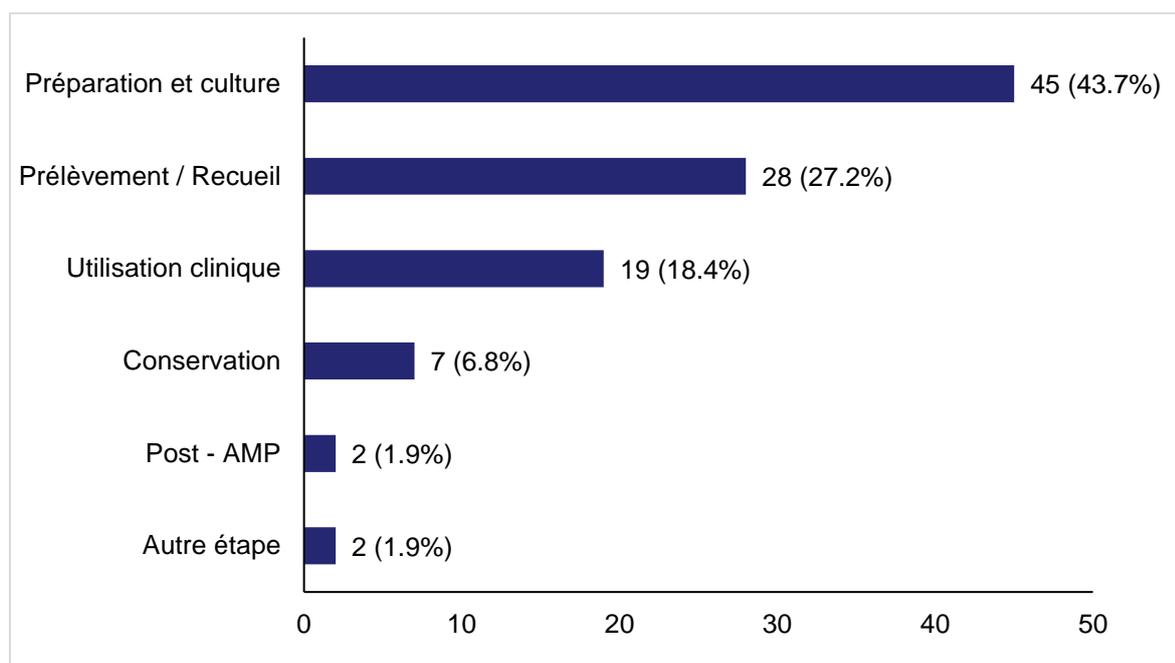
5/ Etape post-AMP.

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 AMPV15 Répartition des incidents par étape de survenue (2021)



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 (44%), le recueil ou le prélèvement des gamètes (27%) et l'utilisation clinique (19%).

En 2021, les incidents survenant lors de l'utilisation clinique représentent une part un peu plus importante des déclarations d'incidents qu'en 2020 (13% en 2020 vs 19% en 2021).

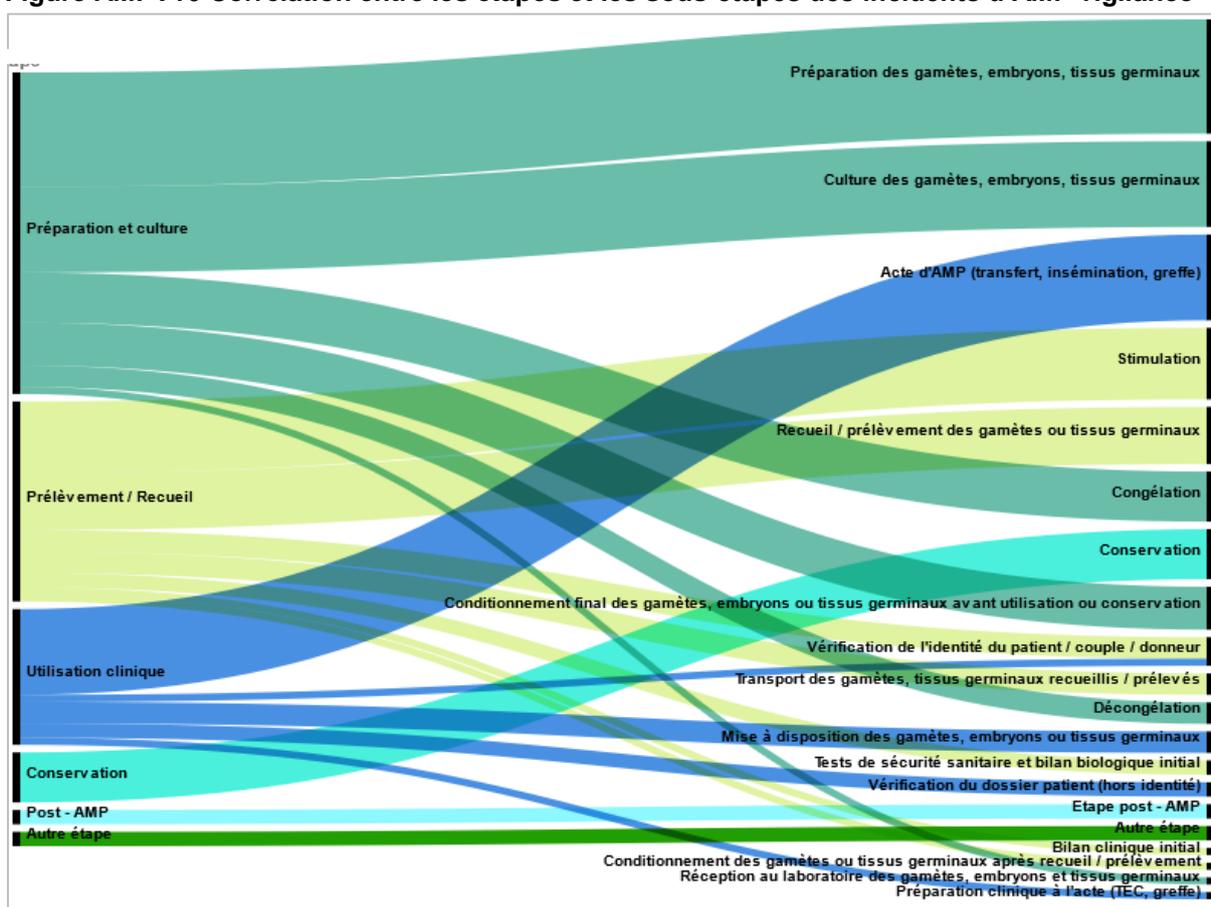
Une analyse plus détaillée de ces incidents est présentée dans le chapitre suivant.

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

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

La figure AMPV16 ci-dessous permet de visualiser la corrélation entre, à gauche les étapes du processus d'AMP et à droite, les sous-étapes. L'épaisseur de la bande est proportionnelle au nombre d'incidents survenus à chaque étape.

Figure AMPV16 Corrélation entre les étapes et les sous-étapes des incidents d'AMP vigilance



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

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

IV.3.4 Répartition des incidents par cause

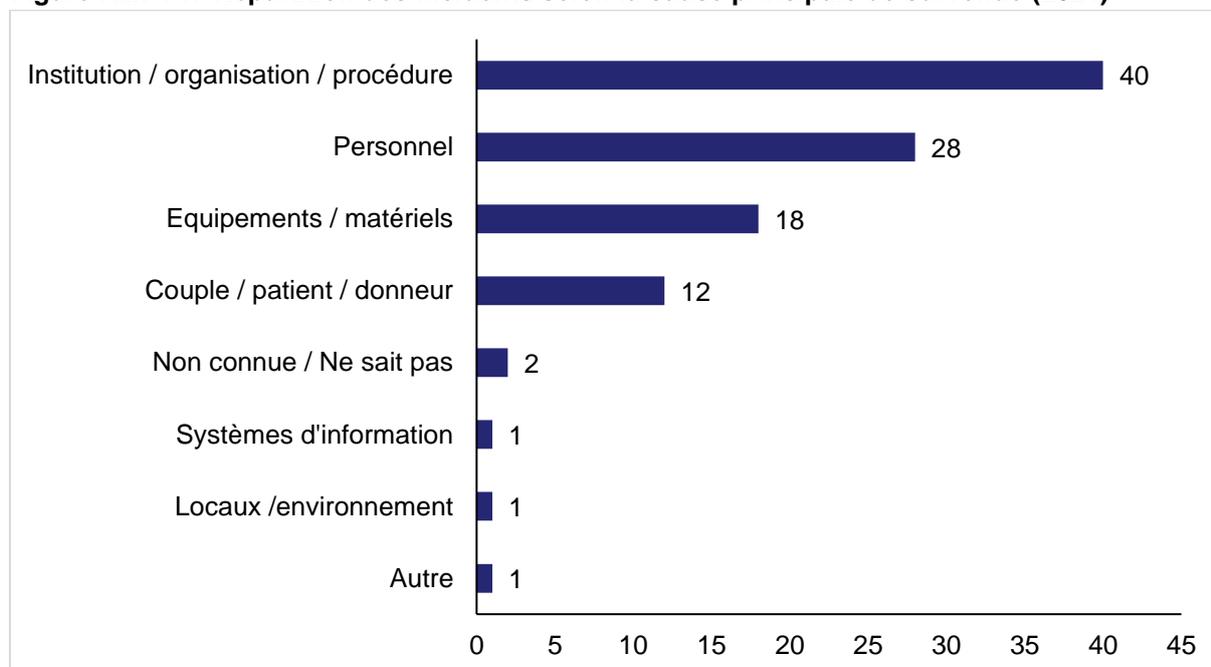
Un thesaurus des causes a été mis en place en 2017. Nous avons identifié 6 causes possibles à l'origine des incidents :

- 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 2021 selon la cause principale de survenue est représentée ci-dessous.

Figure AMPV17 Répartition des incidents selon la cause principale de survenue (2021)



On constate que ces incidents sont principalement reliés à un facteur organisationnel (39%), à des incidents relatifs à l'humain (maladresse, difficulté ou erreur liée à la gestuelle technique) (27%) ou à l'équipement / matériel (17%).

IV.3.5 Les incidents par thématiques

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

La répartition des incidents déclarés en 2021 selon la thématique est représentée ci-dessous.

Tableau AMPV11 Répartition des incidents déclarés en 2021 selon la thématique

Thématique	Nombre de déclarations
Incidents de manipulation hors chutes	17
Anomalie(s) lors du process d'identification	15
Chute(s) matériel	14
Non-respect des consignes de prescription	10
Contamination(s) des cultures	8
Erreur(s) dans le traitement hormonal - prescription/ administration/prise	8
Défaut(s) organisationnel(s) de l'acte d'AMP	6
Incidents liés à l'utilisation de matériel défectueux (hors incubateurs et cuves)	6
Anomalie(s) lors du stockage des paillettes	4
Incident(s) relatif(s) aux incubateurs	3
Autres	2
Information post-don	2
Perturbation(s) environnementale(s)	2
Utilisation inappropriée d'un produit	2
Anomalie(s) de gestion du planning de décongélation	1
Découverte(s) a posteriori d'examens biologiques anormaux	1
Incident(s) relatif(s) aux cuves	1
Non disponibilité des tests de sécurité sanitaire	1
Total	103

En 2021, les 3 types d'incidents les plus fréquents sont :

- Les incidents de manipulation hors chutes (16,5%),
- Les anomalies lors du process d'identification (14,5%),
- Les chutes de matériel (13,6%).

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 2021, 17 déclarations ont été classées dans la catégorie incident(s) de manipulation, hors chutes. Dans une moindre mesure que pour la catégorie « chute de matériel » (cf. chapitre IV.3.5.c), mais pour la moitié des déclarations de cette catégorie, la première cause identifiée est une erreur humaine (« personnel »). Cette constatation ne doit toutefois pas laisser sous-entendre que seule une action corrective individuelle est nécessaire.

S'il est constaté que la fréquence de ce type d'incident est augmentée dans un établissement, il est important de revoir alors les exigences d'ergonomie dans l'objectif d'éviter la survenue de ces incidents et d'adapter, le plus possible, la surface du laboratoire et le nombre de postes de travail aux volumes et à la nature des activités d'AMP autorisées et réalisées.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

La tentative de transfert est initiée par l'interne de gynécologie qui ne réussit pas à passer le col. L'embryon est récupéré et remis en étuve. Le gynécologue sénior est appelé en vue d'une nouvelle tentative qui se solde aussi par un échec de passage du cathéter interne à travers le guide. Il est décidé de remettre l'embryon en étuve mais celui-ci n'est retrouvé nulle part, ni dans le guide, ni dans le cathéter, ni dans la boîte.

.../...

Dans les suites de cet événement, un compagnonnage des gynécologues a été mis en place pendant quelques jours avec un sénior expérimenté.

Le tube de préparation pour l'insémination est accidentellement jeté à deux reprises à une semaine d'intervalle par deux techniciens différents. Alors que les patientes sont installées au bloc pour l'insémination, le tube de préparation de sperme destiné à l'insémination n'est pas retrouvé dans l'étuve mais dans la poubelle.

Les deux personnes concernées sont en poste au laboratoire du CECOS et sont moins familières des procédures en cours dans le centre d'AMP. La préparation de sperme entre les deux établissements diffère légèrement ; au centre d'AMP, la numération est faite alors que le tube final reste sous la hotte, au CECOS, le tube final va directement à l'étuve avant la numération. Par automatisme, les techniciens, alors qu'ils revenaient de la numération, ont considéré que la hotte était vide, ont nettoyé toute la paillasse et ont jeté tout ce qui se trouvait dessus.

Une réunion de retour d'expérience est mise en place avec les personnes présentes lors des incidents pour le rappel des procédures.

Un container d'azote est donné à une patiente pour le transport des deux paillettes de sperme vers le laboratoire en vue de son insémination. A l'arrivée dans l'établissement, on retrouve au fond du container, deux autres paillettes cassées, bien identifiées, contenant des embryons et appartenant à un autre couple. Après contrôle, il s'agit de paillettes qui étaient destinées à la destruction.

Dans les suites de cet événement, un rappel des bonnes pratiques de transport des paillettes est fait à l'ensemble du personnel concerné ; plus particulièrement, il est rappelé de vérifier les visotubes avant toute technique, et qu'en cas de transport vers un autre centre, d'utiliser un visotube neuf pour ranger les paillettes.

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

Quinze déclarations concernaient en 2021 une ou des anomalies lors du process d'identification.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

La déclaration suivante met en évidence l'augmentation du risque lorsque la prise en charge se fait sur deux établissements différents.

Une patiente est suivie dans un centre A du fait d'une prise en charge à risque viral (conjoint). Une FIV avec ICSI est prévue et la décongélation et le réchauffement de l'ovocyte de ce couple (couple 1) est prévu dans un centre B.

Au moment de la décongélation de la paillette, le centre B effectue une double vérification de l'identité et du numéro indiqué sur la paillette. Les identifiants sont comparés avec les données transmises par le centre A, l'identité indiquée sur la paillette et le numéro unique de la paillette correspondent bien aux données enregistrées pour la patiente du couple 1. Le compte-rendu de congélation précise par ailleurs qu'il y a 1 ovocyte dans la paillette. Il n'est alors pas relevé de discordance sur la couleur de la paillette décongelée par rapport à ce qui est indiqué sur les documents (blanc versus jaune).

Durant la décongélation, le biologiste constate que la paillette contient deux ovocytes. La technique de décongélation est menée à son terme et les ovocytes sont mis en incubation avant toute autre décision.

Le centre A est alerté de la discordance sur le contenu de la paillette (2 ovocytes versus 1 ovocyte).

.../...

Après enquête, il met en évidence une erreur d'identification ayant eu lieu au moment de la congélation de la patiente 1 et de la patiente 2. L'équipe décide de détruire les 2 ovocytes décongelés et d'informer la patiente du couple 1 que la tentative est annulée. La patiente du couple 2 est prévenue de la destruction de ses 2 ovocytes.

Suite à cet évènement une analyse des causes a permis de mettre en évidence que certaines mesures barrières mises en place au sein des deux établissements concernés n'ont pas permis d'éviter l'incident et plus particulièrement l'absence de double vérification aux étapes critiques. Cette analyse a également permis de relever une succession d'incidents à différentes étapes du processus.

- Au moment de la congélation : il y a eu, au centre A, une inversion des étiquettes préparées pour les paillettes de congélations ovocytaires des patientes des couples 1 et 2 en raison de la présence des deux planches d'étiquettes de ces patientes sous la hotte en même temps ;
- Au moment de l'envoi de la paillette vers le centre B : il n'y a pas eu d'alerte sur la discordance de couleur des paillettes par rapport à ce qui était noté sur la fiche de traçabilité ;
- Au moment de la décongélation et de la préparation de l'ICSI : il n'y a pas eu d'alerte sur la discordance de couleur des paillettes.

Un plan d'actions et des mesures correctives sont proposées qui concernent

- ➔ Les procédures d'identification des paillettes : il est notamment rappelé que les étiquettes de différentes patientes ne doivent pas être mélangées (lors de leur édition ou de leur utilisation) ;
- ➔ La mise en place d'un double contrôle aux étapes critiques du processus de congélation ;
- ➔ La révision de la procédure d'interactions entre les deux établissements avec arrêt du processus dès qu'une discordance est constatée ; il est notamment décidé de transmettre une capture d'écran du logiciel d'AMP du centre A au centre B sur laquelle la couleur de la paillette apparaît plus clairement ;

Toutes ces mises à jour font l'objet d'une information à l'ensemble du personnel.

Plusieurs déclarations sont le fait de problématique d'étiquetage, le plus souvent au bloc opératoire pendant la ponction ovocytaire.

Déclaration 1

A l'arrivée de la mallette de transport au laboratoire, il est constaté que les tubes de ponction ovocytaire et la fiche de traçabilité sont étiquetés avec les étiquettes de la patiente précédente. Au même moment, le gynécologue informe le laboratoire que la ponction est une ponction blanche et qu'aucun ovocyte n'a dû être récupéré.

Le couple est informé, il est décidé de détruire les tubes.

Déclaration 2

A l'arrivée de la mallette de transport au laboratoire, il est constaté que deux des tubes de ponction ovocytaire ne portent aucune identification. Le couple est informé, il est décidé de détruire les tubes concernés.

Six ovocytes recueillis sur des tubes bien identifiés sont toutefois mis en fécondation.

Déclaration 3

La personne en charge de la préparation du sperme constate une discordance entre l'étiquette du flacon et le dossier clinique. Par contre, les étiquettes sont celles du patient dont le sperme a été préparé 20 mn auparavant.

.../...

Il est décidé de n'utiliser les échantillons d'aucun des patients. Pour l'un des patients, un nouveau recueil est programmé et pour le second, il est décidé d'utiliser une paillette congelée obtenue lors d'un précédent recueil.

L'enquête met en évidence que l'erreur d'étiquetage est survenue lors de l'enregistrement des patients au secrétariat ; un des dossiers a été conservé pour correction d'une erreur et la mauvaise planche d'étiquettes y a été glissée.

Dans les suites de ces événements, des mesures ont été mises en place :

- Rappel auprès du personnel de bloc des procédures d'identitovigilance et plus particulièrement de la nécessité de jeter les étiquettes de la patiente précédente lors du nettoyage du bloc ;
- Flacon étiqueté en salle en présence du patient, avec demande au patient qu'il vérifie avec l'installateur les coordonnées exactes (nom de naissance, prénom de naissance et date de naissance).

Enfin, l'exemple ci-dessous met en évidence le fait que les ruptures dans la prise en charge (changement de lieu, changement d'équipes, ...) sont une autre source d'erreur potentielle.

La consultation pour transfert frais prévue pour un couple (couple 1) est exceptionnellement prévue au centre clinico-biologique dans lequel travaille aussi le gynécologue qui les suit : généralement les consultations ont lieu au cabinet privé du gynécologue.

Une fois le geste effectué, le gynécologue fait une remarque qui fait comprendre au couple que le geste qui a eu lieu est une insémination et que celle-ci a été faite avec une préparation de sperme d'un autre couple (couple 2).

Les embryons du couple sont aussitôt congelés et un traitement par Levonorgestrel® est prescrit à la patiente du couple 1. Il n'y a pas de grossesse débutée pour le couple 1 dans les suites immédiates de cet événement. Le couple 2 est informé que l'insémination prévue ce jour-là n'est plus possible. L'enquête met en évidence que ce jour-là, compte tenu du circuit inhabituel de prise en charge du couple 1, les procédures d'identitovigilance n'ont pas été appliquées ; notamment il n'y a pas eu de double contrôle au moment du transfert.

La procédure habituelle d'identito-vigilance comprend habituellement la vérification de l'identité des deux membres du couple au secrétariat puis par l'opérateur biologique lors de l'installation en salle de transfert avant l'IU ou le transfert d'embryon et au final par le gynécologue.

Dans les suites de cet événement, il est décidé par l'établissement de ne plus autoriser la mise à disposition des salles de transfert pour des actes d'AMP non supervisés par l'équipe biologique sur site.

Point sur l'usurpation d'identité

Le fait de déclarer toutes les tentatives d'usurpations d'identité en AMP vigilance n'est pas, à ce jour, systématique ; en effet, dans certains cas, les mesures d'identitovigilance mises en place par les établissements ont permis, rapidement de mettre à jour la tentative et ce avant que cela ait pu entraîner un impact sur le process d'AMP. Les professionnels de l'AMP ont toutefois exprimé dans différents groupes le besoin de colliger et d'analyser spécifiquement ce type d'événement ; une réflexion en ce sens a été mise en place.

A noter que ce sujet est traité dans l'annexe 5 de la fiche RETEX « retour d'expérience sur les erreurs d'identification en AMP »^b.

Parfois ces événements répondent tout à fait à la définition d'un incident d'AMP vigilance, comme dans l'exemple ci-dessous.

^b https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/fiche_retour_d_experience_erreur_d_identification_en_amp_vf.pdf

A son arrivée au laboratoire le jour du recueil de sperme, le conjoint du couple présent déclare avoir oublié ses papiers d'identité et s'engage à les apporter dans un second temps. L'équipe clinico-biologique est informée de cette problématique. Ils sollicitent la conjointe dont la ponction a déjà eu lieu. Elle présente une photographie enregistrée dans son téléphone portable de son conjoint et remplit une attestation sur l'honneur déclarant que le conjoint qui s'est présenté le matin est bien la personne dont elle a présenté la pièce d'identité et avec qui le parcours d'AMP est effectivement en cours. Elle s'engage aussi à repasser sous peu au laboratoire avec son conjoint et leurs pièces d'identité respectives. L'équipe décide de pratiquer l'insémination.

Deux jours plus tard, sans nouvelle de la patiente, il est décidé de contacter le conjoint à partir des coordonnées de contact enregistrés dans le dossier. La personne qui répond est effectivement le conjoint qui a initié le parcours d'AMP mais ce n'est pas celui qui s'est présenté il y a 3 jours pour un recueil ; il déclare, de plus, que sa conjointe et lui sont actuellement séparés et qu'il ne sait rien sur les démarches que celle-ci a pu entamer en regard de cette AMP.

L'équipe clinico-biologique décide d'arrêter le suivi de la tentative en cours.

La patiente et l'homme venu pour le recueil sont injoignables et ne se sont pas représentés dans l'établissement.

Il est demandé au conjoint dont l'identité est bien enregistrée dans le dossier de se présenter pour un ultime contrôle d'identité. Il est donc reçu par l'équipe, ses papiers sont enregistrés à nouveau et le secrétariat confirme qu'il ne s'agit pas de la même personne que celle venue pour le recueil.

A la suite de cet incident, le centre d'AMP a revu sa maîtrise des risques concernant les procédures d'identitovigilance :

- Photos des pièces d'identité intégrées au logiciel d'AMP et valables 1 an,
- Prise en photo des deux membres du couple durant le parcours avec mise en page des photos sur le logiciel d'AMP,
- Plus aucun recueil de sperme pour AMP sans présentation d'une pièce d'identité valide et non dématérialisée,
- Renforcement de la double vérification à chaque étape et rappel des procédures en vigueur en cours,
- Pas de transfert en l'absence du conjoint sauf exception et le cas échéant, celle-ci doit être justifiée et validée en amont par l'équipe. Une dérogation doit être écrite et signée par le conjoint. Le jour du transfert, un appel en visioconférence doit être passé.

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

Quatorze déclarations concernaient une ou des chutes de divers matériels.

Pour la majorité des déclarations de cette catégorie (13 pour 14 au total), la première cause identifiée est une erreur humaine (« personnel »). Comme pour les incidents de « manipulation hors chute » (cf. chapitre IV.3.5.a), cette constatation ne doit toutefois pas laisser sous-entendre que seule une action corrective individuelle est nécessaire.

S'il est constaté que la fréquence de ce type d'incident est augmentée dans un établissement, il est important de revoir alors les exigences d'ergonomie dans l'objectif d'éviter la survenue de ces incidents et d'adapter, le plus possible, la surface du laboratoire et le nombre de postes de travail aux volumes et à la nature des activités d'AMP autorisées et réalisées.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Pendant le transport des tubes de ponction ovocytaire, la valise chute et le couvercle se casse. A l'arrivée au laboratoire, on constate que les tubes sont fêlés, que le liquide folliculaire s'est répandu et que la température est remontée. Seul un ovocyte est récupéré avec lequel il n'est pas obtenu d'embryon. Cette chute est accidentelle et due à un geste maladroit ; toutefois, il est constaté que le chariot de transport n'est pas adapté à la taille de la valise et que le risque de chute est important ; aussi, il est décidé de commander un modèle plus conforme de chariot.

d. 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 dix cette année.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Une insémination est annulée du fait de la constatation de paramètres spermatiques insuffisants. L'enquête met en évidence qu'une erreur de transmission est survenue lors de la demande de paillettes au CECOS. En effet, cette demande a été faite sur un formulaire papier comportant la mention ICSI et non IA. Le CECOS a donc délivré une paillette pour ICSI. Dans les suites de cet événement, un double contrôle est mis en place lors des demandes extérieures au CECOS.

Les embryons transférés ne correspondaient pas pour l'un d'entre eux au choix initial du biologiste. L'embryon prévu initialement pour le transfert a pu être vitrifié dans l'après-midi. Rappel de la procédure de double contrôle comprenant une vérification visuelle sous la loupe par un deuxième opérateur pour vérification de la sélection opérée. Rappel à l'ensemble des opérateurs, de la procédure de la double vérification, par un 2ème opérateur, à toutes les étapes critiques.

Une AMP avec DPI est en cours, un embryon est sélectionné et décongelé. Dans l'attente du transfert embryonnaire, l'équipe de génétique contacte le laboratoire pour récupérer les informations sur l'embryon effectivement décongelé afin de compléter le dossier interne et constate que la décongélation a été effectuée pour un embryon qui n'aurait pas dû être retenu car « atteint ». Tous les embryons de cette tentative sont reclassés, le statut de chaque embryon est reporté sur la feuille de paillasse de congélation, un nouvel embryon « non atteint » est décongelé pour transfert. Dans les suites de cet événement, des mesures correctives sont mises en place :

- Rappel au personnel de la procédure de réception d'un compte rendu de DPI : report de la mention "congélation sans statut" sur la feuille de paillasse dans l'attente du compte rendu DPI, report obligatoire et immédiat du statut embryonnaire sur la feuille de paillasse des résultats ;
- Révision du processus général avec mise en place de feuille de paillasse de couleur différente entre DPI et non DPI.

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

Huit déclarations d'incidents graves concernaient une contamination des cultures. En 2021, pour la majorité des déclarations concernant une contamination des milieux, la cause initiale identifiée est le patient ou la patiente ; pour les autres cas, la cause n'a pas été retrouvée.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Le biologiste constate lors de l'examen des milieux de culture embryonnaire qu'une contamination est survenue. Les embryons ne sont pas lysés mais sont irréguliers. Le transfert est annulé.

Les résultats des examens bactériologiques pratiqués sont les suivants :

- Milieux de culture : *Streptocoque B* ;
- Liquide de lavage de sperme utilisé en AMP : *Streptocoque B* ;
- Spermoculture avant AMP : négatif ;
- Prélèvement vaginal avant AMP : *Streptocoque B* → non traité car non pathologique (protocole habituel).

Les deux membres du couple sont asymptomatiques et le *Streptocoque B* est une bactérie commensale des voies génitales, il est donc décidé de ne prescrire aucun traitement.

Toutefois, il est décidé, pour la prochaine ponction de pratiquer, pour ce couple et juste avant le geste, une spermoculture et un prélèvement vaginal.

Le biologiste constate lors de l'examen à J2 des milieux de culture embryonnaire que ceux-ci sont troubles. Dans l'hypothèse d'une contamination, des examens bactériologiques sont pratiqués. Les embryons ont stoppé leur développement et sont lysés.

Les résultats des examens bactériologiques pratiqués sont les suivants :

- Boite J1 d'allure normale : négatif ;
- Boite J1 avec milieu trouble : *Escherichia coli* ;
- Milieu de culture utilisé pour préparation des boites J1 : négatif ;
- Gradient de migration du sperme : *Streptocoque mitis* ;
- Préparation sperme : négatif ;
- Spermoculture avant AMP : négatif ;
- Prélèvement vaginal : négatif.

A noter que le couple est asymptomatique.

Tout de suite après la constatation de la contamination, il est réalisé de nouvelles boites de microgouttes de milieu de culture dans lesquelles on dispose les embryons qui ont été préalablement rincés. Les embryons de la boite contaminée ont stoppé leur développement, les embryons de l'autre boite ont un aspect normal.

Dans les suites de cet événement, il est effectué :

- Un rappel des conditions préanalytiques pour recueil de sperme ;
- Une re-sensibilisation du personnel à la vigilance apportée aux manipulation et préparation des boites (travail sous hotte à flux laminaire).

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

Cette année, huit 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)

Il est prescrit à une patiente un traitement par Menopur® 75UI par jour pour sa stimulation en vue d'insémination intra-utérine. Les injections sont pratiquées par une IDE au domicile de la patiente. L'IDE contacte l'équipe pour les informer qu'une erreur de posologie est survenue ; en effet, il a été injecté une dose de 600UI (soit la totalité du flacon) au lieu de 75UI.

Au décours de cette injection, la patiente présente un épisode de méningite bactérienne aseptique. L'évolution sous antibiothérapie et corticothérapie est favorable. La patiente est adressée pour avis en médecine interne et l'imputabilité de cette survenue au surdosage de Ménopur® est évaluée comme « possible » ; à noter toutefois que la patiente présente des antécédents de neutropénie cyclique idiopathique qui ont pu favoriser cette méningite.

Dans les suites de cet événement, l'établissement a décidé de remplacer le Menopur® par du Gonal F ; la prescription de Menopur® 75UI n'étant pas compatible avec les adaptations de dosages en cours de stimulation telles que prévues par le centre.

Les ponctions blanches ne relèvent pas toutes de l'AMP vigilance et ne doivent donc pas être systématiquement déclarées. Toutefois, si elles sont la résultante d'un incident et qu'il répond à la définition d'un incident d'AMP vigilance alors celui-ci doit être déclaré.

Les exemples d'incidents ci-dessous conduisent le plus souvent à des ponctions blanches ou à l'annulation du geste initialement prévu (cf. chapitre IV.3.6).

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Ponction blanche

Une patiente fait son injection d'Ovitrelle® à J-1 de la ponction. La date de cette injection n'est pas contrôlée alors qu'elle est hospitalisée pour la ponction. Le geste n'est donc pas décalé (J1) et la ponction est une ponction blanche.

Une patiente bénéficie d'un protocole antagoniste long. Comme elle présente des signes d'hyperstimulation ovarienne, un Freeze-all est décidé. Un des cliniciens de l'équipe lui administre alors du Décapeptyl®, ce traitement n'était pas prévu initialement, la ponction est une ponction blanche.

Une patiente est interrogée à nouveau alors que la ponction ovocytaire effectuée ce jour-là est une ponction blanche. Il est constaté que la patiente s'est trompée dans la chronologie des traitements de la stimulation. Dans les jours qui suivent, la patiente présente un malaise associé à des douleurs pelviennes ; l'échographie met en évidence deux gros ovaires avec épanchement dans le douglas. Une cœlioscopie est pratiquée en urgence qui retrouve de volumineux hématomes intra ovariens.

Une patiente est interrogée à nouveau alors que la ponction ovocytaire effectuée ce jour-là est une ponction blanche. Il n'est pas retrouvé d'erreur effective mais l'hypothèse est faite d'une erreur dans le traitement du déclenchement dont le support d'injection ressemble à un autre traitement (stylo injecteur tous les deux).

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

Cette année 2021 fait état de six déclarations concernant un ou des défauts organisationnels lors de l'acte d'AMP.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Un couple se présente pour une nouvelle prise en charge en vue d'un TEC ; lorsque le dossier est consulté, il est constaté que les embryons du couple ont tous été détruits.

Pour comprendre les causes de cet incident, une chronologie des événements est effectuée.

- Fin juillet année 1: le couple demande la destruction de ses embryons lors d'un rendez-vous avec le médecin biologiste du centre. Il est alors informé que selon la réglementation, un délai de réflexion de 3 mois est nécessaire et que le formulaire de renoncement doit être complété et envoyé 3 mois après ;
- De fin juillet année 1 à début décembre année 1, le centre ferme pour travaux ;
- En novembre année 1, un nouveau formulaire de renoncement est envoyé au couple pendant la fermeture du centre. La réponse du couple qui infirme cette décision est bien réceptionnée et est scannée dans le dossier informatique mais aucune copie n'est ajoutée et conservée dans le dossier papier ;
- En janvier année 2, un nouveau formulaire de renoncement est renvoyé en lettre recommandée avec accusé de réception ; l'AR est bien enregistré mais aucune réponse n'est envoyée à l'établissement ;
- En mai année 2, la décision de destruction est prise sur consultation du dossier papier uniquement ;
- En juillet année 2, le couple revient en consultation pour une nouvelle prise en charge.

Dans les suites de cet événement, des mesures correctives ont été mises en place.

- Création d'une nouvelle procédure de gestion de la conservation des embryons :
 - Sur le versant administratif (facturation, relance, envoi des courriers) à confier à une seule fonction au sein de l'équipe ;
 - Définition claire des responsabilités de chacun à chaque étape ;
 - Création d'une fiche de traçabilité incluant notamment des étapes de double vérification aux points critiques ;
 - Mise à jour de toutes les habilitations de l'équipe ;
- Augmentation de la capacité des cuves pour faciliter la gestion de la destruction des embryons ;
- Réorganisation des locaux pour effectuer la tâche de vérification des dossiers dans des conditions optimales avec un accès facilité aux ordinateurs.

Un TEC est annulé le jour même où il est prévu. En effet, l'équipe constate que les embryons sélectionnés au laboratoire sont des embryons au stade J2 alors que la patiente a un traitement pour un TEC au stade J5 ; le transfert est annulé. L'enquête met en évidence une erreur de retranscription du jour du transfert sur la feuille de route de l'AMP.

Dans les suites de cet événement, il est rappelé à l'ensemble du personnel de la nécessité de contrôler la synchronisation du jour de transfert et du stade de développement embryonnaire.

Une ponction ovocytaire sans stimulation ovarienne préalable est programmée pour une patiente. La ponction est réalisée et il est obtenu un seul ovocyte immature. Le lendemain, après recueil de sperme, et l'ovocyte ayant mûri, une ICSI est réalisée, suivie d'un transfert d'un embryon à J2. Lors de l'entretien post transfert, le médecin constate que la patiente n'a pas pris le traitement adéquat pour un transfert frais. L'échographie endovaginale réalisée en post transfert retrouve un endomètre à 4 mm. Le couple est informé des très faibles chances de grossesse, compte tenu de l'épaisseur de l'endomètre, et que ce transfert n'aurait pas dû avoir lieu.

Plusieurs erreurs de transmission sont mises à jour :

- Lors de la fermeture informatique de la tentative, dans l'onglet "issue de grossesse" du sous dossier "stim et issues précédentes" dans le logiciel d'AMP, le Freeze-all prévu n'est pas enregistré alors qu'il est bien noté dans les consignes cliniques dans la stimulation ;
- Le couple n'a pas bien compris la prise en charge et notamment qu'un Freeze-all est prévu. Aussi, lorsque le médecin qui fait la ponction leur remet une ordonnance pour un transfert à la suite de la ponction ce qui nécessite de débiter le traitement hormonal le lendemain, la patiente ne signale pas que cette information est discordante de celle qu'elle avait initialement reçue. Elle débute donc le traitement par progestérone prescrit par le 2^{ème} praticien le soir même ;
- L'équipe de biologie convoque le couple pour le transfert frais malgré l'information d'un geste en deux temps noté sur le logiciel d'AMP dans les consignes cliniques de la tentative ;
- Le jour du transfert, un samedi, l'ordinateur de la salle de transfert ne s'allume pas, le dossier papier du couple n'est pas retrouvé et les informations ne sont pas recontrôlées.

Dans les suites de cet événement, des mesures correctives sont mises en place :

- Rappel, en cas de Freeze-all prévu à l'avance, de la nécessité d'enregistrer "congélation totale" dans l'onglet spécifique "stim et issues précédentes" dans le logiciel d'AMP, lors de la fermeture de la stimulation ;
- Rappel sur la nécessité de refaire un point entre le transféreur et le biologiste avant de réaliser un transfert frais.

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

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

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

La congélation d'un prélèvement de spermatozoïdes en vue d'une préservation de fertilité pré chimiothérapie est stoppée du fait la panne de la machine de descente en température.

Sur l'écran de contrôle, il est constaté l'arrêt de la progression de la courbe autour de -20°C ; à ce moment-là, il n'est plus possible de reprendre la main sur les commandes informatiques de la machine. L'appareil se réchauffe, la température est reprise, elle est de 14°C.

Un test de décongélation est effectué en urgence sur les échantillons prélevés. Devant le résultat médiocre constaté, un nouveau rendez-vous pour un autre recueil est programmé en urgence.

Le lendemain, la machine est relancée à vide et le programme se déroule sans problème.

L'hypothèse évoquée est celle de la survenue d'un bug informatique.

Devant le risque de récurrence et puisque la cause formelle n'est pas identifiée, il est décidé d'acheter une nouvelle machine.

Il est constaté à plusieurs reprises, avec différents opérateurs et dans un intervalle de temps restreint, des problèmes au moment du transfert d'embryons. A chaque fois, le cathéter de transfert s'est bloqué dans le guide avant qu'il ne soit en place ce qui a entraîné le retrait du guide et du cathéter en même temps, la remise en culture de l'embryon et l'utilisation d'un nouveau set. La référence du matériel utilisé est la même pour tous les incidents constatés.

L'hypothèse évoquée est celle de la présence d'un défaut (sténose) de la terminaison du guide sur certains cathéters.

Une déclaration en matériovigilance est effectuée. Il est décidé de changer de référence de cathéters.

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

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

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Le matin du transfert, la paillette contenant l'embryon est impossible à retrouver à son emplacement dédié. Elle est recherchée dans tous les visotubes mais n'est pas retrouvée. Le TEC est annulé. La cuve est vidée totalement et les paillettes sont finalement retrouvées au fond de la cuve dans leur visotube. Un nouveau TEC est programmé.

Dans les suites de cet événement, il est effectué :

- Un rappel au personnel des bonnes pratiques pour manipuler les canisters en s'assurant que les visotubes sont bien remplis d'azote et serrés les uns contre les autres ;
- Un rappel du mode opératoire de remplissage des cuves d'azote.

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

En 2021, les déclarations concernant un ou des incidents relatifs aux incubateurs étaient au nombre de 3.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Dans la nuit d'un samedi au dimanche, le service de réanimation néonatale signale, vers 2 heures du matin, au cadre de nuit et au PC sécurité, une panne de courant. A l'arrivée sur site, il est constaté que plusieurs tableaux électriques sont dysfonctionnels. Différentes actions d'urgence de remise en service sont faites jusqu'à 4 heures du matin.

Concernant le centre d'AMP, il est constaté que la température des incubateurs a commencé à baisser dès la survenue de la panne et à commencer à remonter vers 6 heures du matin.

Dans ces incubateurs, 60 embryons (pour 10 couples) étaient en culture. Tous ont stoppé leur développement. L'ensemble des incubateurs est raccordé à une alarme mais le jour de l'incident, l'onduleur informatique a fait défaut lui aussi, il n'y avait plus de réseau informatique et l'alarme n'a pas pu fonctionner.

Les matériels tels que les enceintes thermostatées, les réfrigérateurs et les cuves de stockage en azote sont critiques pour le COFRAC et sont suivis métrologiquement avec deux systèmes : un logiciel spécifique pour les étuves et un autre logiciel pour tous les autres matériels. Ces alarmes sont visualisées sur les rapports des logiciels dès le dimanche matin de l'incident mais n'ont donc fait l'objet d'aucun report d'alerte.

.../...

Une RMM est mise en place pour l'ensemble de l'établissement, des mesures sont identifiées et concernent notamment les points suivants :

- La sécurisation du réseau électrique et du réseau informatique :
 - Mettre en place un report d'alarme des étuves du laboratoire d'AMP ;
 - Rédiger la procédure de gestion des alarmes des équipements du laboratoire d'AMP ;
 - Donner un accès à distance au logiciel de suivi des alarmes pour les médecins d'astreinte du centre clinico-biologique ;
- La sécurisation des alarmes des équipements critiques :
 - Définir et protocoliser les responsabilités de chacun dans le suivi des alarmes et le rôle des agents de sécurité ;
 - Lister les services sans personnel la nuit, le weekend et les jours fériés pouvant être impactés de manière critique par une coupure électrique ;
 - Acter et formaliser qu'en cas de panne électrique, la nuit, le weekend et les jours fériés, l'agent de sécurité fait une ronde dans les services identifiés ci-dessus ;
- Les modalités organisationnelles d'alerte pour ce type d'événement :
 - Rappel du numéro d'urgence ;
 - Rappel aux cadres de garde des consignes institutionnelles sur les modalités d'appels à l'administrateur de garde ;
 - Rappel aux cadres de garde sur la priorisation des tâches du technicien d'astreinte.

Pour tous les couples concernés par cet incident, une nouvelle prise en charge a été possible.

A l'arrivée au laboratoire un lundi matin, il est constaté que la température de 4 incubateurs est basse ; 21°C pour 2 incubateurs et 29°C pour les 2 autres. Le service technique est aussitôt appelé et constate que la prise de courant les alimentant a disjoncté. Le courant est rétabli et la température remonte alors.

Les incubateurs sont reliés à une sonde qui a envoyé un message d'alerte ("non réponse de la sonde") sur le portable du biologique mais le message, envoyé dans la nuit du dimanche, n'a pas été vu, le téléphone étant en mode silencieux.

Dans les suites de cet événement, des mesures correctives sont mises en place :

- Rappel aux biologiques que pendant les astreintes, il est nécessaire de rester joignables
- Mise en place, avec la direction technique et médicale, d'un protocole de report d'anomalies auprès du service électricité pour intervention de l'équipe d'astreinte en cas d'urgence.

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

Deux déclarations concernaient une information post-don durant l'année 2021.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Un donneur de sperme, dont le don date d'une dizaine d'années, apprend, dans le cadre d'une enquête génétique familiale, qu'il présente une maladie de Cadasil^c (artériopathie cérébrale autosomique dominante avec infarctus sous-corticaux et leucoencéphalopathie).

Le neurologue du donneur contacte le CECOS avec l'accord de celui-ci.

.../...

^c <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/CADASIL-FRfrPub1001v01.pdf>

Le CECOS récupère les informations liées à ce don ; dix couples ont bénéficié d'une AMP avec les gamètes de ce donneur :

- Un couple a deux enfants issus de ce don ;
- Huit couples ont un enfant issu de ce don ;
- Deux couples ont en plus en conservation des embryons congelés ;
- Un couple est perdu de vue.

Concernant les enfants, une réunion est organisée entre l'ABM, le centre de référence des maladies vasculaires du cerveau et les responsables du CECOS.

Il est décidé de contacter les couples concernés pour les informer de la survenue d'une pathologie génétique tardive chez le donneur et de leur proposer une consultation d'information avec le neurologue référent. Il est prévu d'adresser un courrier avec le numéro de référence de dossier correspondant au donneur pour faciliter la prise de rendez-vous et sans rompre l'anonymat du don. A ce stade, il n'est pas proposé de test diagnostique chez les enfants, mais il sera proposé à l'âge adulte lors d'une consultation.

Concernant les embryons congelés, un couple est séparé, les embryons vont être détruits. Pour l'autre couple, la femme a dépassé les conditions d'âge requises pour l'AMP.

Une interruption médicale de grossesse est effectuée chez une patiente à 38 SA du fait de la mise en évidence d'une monosomie 18 (translocation 13-18) et d'une tétralogie de Fallot. La grossesse est survenue dans les suites d'une insémination intra-utérine avec donneur.

Cette anomalie est une mutation de novo ; en effet, le caryotype de la patiente est normal et il est réalisé un caryotype chez tous les donneurs de spermatozoïdes. A priori, rien n'a été signalé concernant ce donneur. Il est à noter que l'interruption médicale de grossesse n'est pas un effet survenu sur une personne issue d'une AMP (cf. chapitre IV.1.4. Les déclarations hors champ); en effet, le fœtus n'est pas une personne au sens juridique. Cette IMG est décidée dans le cadre d'une prise en charge médicale d'un suivi de grossesse et le suivi des grossesses ne relève pas du dispositif d'AMP vigilance mais d'autres dispositifs de surveillance. De ce point de vue, la déclaration est hors champ.

Cependant, cette information survenue a posteriori d'un don répond à la définition d'un incident d'AMP vigilance.

Un retour pour information systématique est fait au CECOS ; à ce jour, nous n'avons pas d'autres informations complémentaires.

I. Perturbation(s) environnementale(s)

Deux déclarations concernaient un incident en lien avec un problème environnemental durant l'année 2021.

Un dégât des eaux survenu au niveau de la salle des ICSI et des cultures prolongées du laboratoire du centre d'AMP nécessite une réorganisation des activités. De nombreuses demandes au service technique sont faites pour résoudre cet incident. La nature de la fuite n'est pas clairement identifiée (fuite de conduite d'eau froide, fuite de conduite d'eau chaude, fuite de canalisation d'eaux usées...). En attendant cette intervention, il est nécessaire de délocaliser le poste d'ICSI (sur une table avec roulette) et le Time-lapse dans la pièce principale du laboratoire. La direction générale de l'établissement est informée de la situation. Les travaux sont finalement effectués sans nécessité de déprogrammer les actes initialement prévus ou d'arrêter une partie de l'activité. La zone du laboratoire concernée est requalifiée.

Incendie de cause inconnue chez OVH (hébergeur de données informatiques). Toutes les données de santé des patients du centre d'AMP dont le contrat d'hébergement informatique a été signé avec cette société sont perdues. Bien que le contrat comprenne également une option de sauvegarde, aucune récupération des données n'est possible. Il s'agit des données médicales sans perte de traçabilité des gamètes et embryons. Certaines prises en charge en AMP sont interrompues par manque d'information médicale, ce qui entraîne une perte de chance pour les patients concernés. Le centre d'AMP a dû reconstituer les 3500 dossiers perdus. Une information concernant la perte des données est faite sur leur site ainsi que dans les salles de consultation. Une migration sur le serveur du nouvel hébergeur est réalisée en janvier 2022.

Une déclaration est adressée aux différentes autorités par le centre d'AMP concerné : CNIL - ARS - ABM - Conseil de l'Ordre - Ministère.

m. Utilisation inappropriée d'un produit

En 2021, deux déclarations concernaient une utilisation inappropriée d'un produit ou d'un matériel.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Une discordance, entre le nombre de follicules identifié à l'échographie et le nombre recueilli, est constatée suite à un changement de protocole de ponction folliculaire (passage d'une aspiration manuelle à une aspiration à la pompe). L'utilisation de la pompe est arrêtée et la technique de ponction ainsi que le réglage de la pression d'aspiration sont comparés avec d'autres centres utilisateurs. Des améliorations au protocole sont apportées:

- Changement de pression à 170 (150 antérieurement)
- Réalisation de la ponction en continu dès le début du geste et sans arrêt au changement de tubes par les infirmières.

Les résultats ont été réévalués pendant 1 mois avec bonne concordance entre le nombre de follicules à l'échographie et le nombre d'ovocytes recueillis.

Lors de la dévitrification des embryons pour 2 couples, il est constaté que ceux-ci sont lysés. L'enquête met en évidence que les embryons ont été congelés avec le milieu de dévitrification WS à la place du milieu de vitrification VS ; les milieux avaient été mal rangés dans les boîtes. Les 2 tubes de milieux ont la même pastille de couleur blanche sur le bouchon et l'inversion n'a pas été vue. Cette erreur de rangement est constatée le lendemain de la vitrification.

Dans les suites de cet événement, des mesures correctives sont mises en place :

- De nouveaux portoirs sont achetés pour bien séparer les tubes de milieu de vitrification et les tubes de milieu de dévitrification lorsqu'ils sont sortis ensemble pour réchauffement à température ambiante ;
- Un rappel à la vigilance est fait en précisant de bien observer et lire les tubes de milieu avant manipulation.

n. Anomalie de gestion du planning de décongélation

En 2021, une déclaration concernait une anomalie de gestion dans le planning de décongélation.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Il est constaté au laboratoire que 2 embryons n'ont pas été décongelés.

En effet, après que le dossier soit staffé, il est transmis au secrétariat pour préparation en vue de la dévitrification prévue pour J2. La date reportée sur le dossier n'est pas bien lue et l'information n'est pas transmise correctement. Finalement, le transfert est donc décalé de 3 jours avec décongélation d'un autre embryon au stade blastocyste. L'analyse de l'événement met en évidence ce jour-là, une surcharge de travail ; de plus, les dévitrifications d'embryons J2 sont très rares dans le centre et le personnel est plus habitué à voir des dossiers de dévitrifications J5.

Dans les suites de cet événement, des mesures correctives sont mises en place :

- Un rappel à la vigilance du personnel sur la lecture complète des dossiers staffés par la biologiste
- La mise en place de bannettes identifiées pour répartir les dossiers en attente de staff par la biologiste et les dossiers déjà vus et à préparer.

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

En 2021, une seule déclaration concernait une découverte a posteriori d'examens biologiques anormaux.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Un patient est vu en consultation avant sa biopsie testiculaire. Il rapporte avoir séjourné en République Dominicaine. Le risque Zika est difficile à évaluer du fait des difficultés pour trouver des données épidémiologiques à jour concernant cette arbovirose.

Dans le doute, une sérologie est prescrite et il est indiqué au patient de la réaliser rapidement afin de récupérer les résultats avant la biopsie. Finalement, le site de conseil aux voyageurs de Pasteur de Lille est consulté et il apparaît que cette zone géographique n'est pas à risque de Zika.

Devant cette absence de risque identifié, aucune mesure spécifique n'est prise et la date initialement prévue pour la biopsie testiculaire est maintenue.

A posteriori de la biopsie, les résultats de la sérologie sont récupérés et montrent des IgM négatives et des IgG positives.

Un flacon d'échantillon peropératoire (contenant le milieu de culture et un broyat de milieu testiculaire) a été conservé et est adressé au laboratoire de virologie pour un contrôle des résultats sérologiques.

Le résultat est en faveur d'une infection ancienne par un alphavirus de type Chikungunya mais pas d'élément en faveur d'un antécédent d'exposition au virus Zika.

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

En 2021, une seule déclaration a concerné un incident relatif à une cuve avec un impact mesuré puisqu'il s'agissait d'une cuve de transport d'une paillette pour un seul couple.

q. Non disponibilité des tests de sécurité sanitaire

Seulement une déclaration concernait une non disponibilité des tests de sécurité sanitaire.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Lors de la consultation réalisée en amont de l'insémination, le biologiste constate que le bilan infectieux du patient est incomplet. Le patient n'a pas fait les examens demandés. Une nouvelle prescription lui est donnée. Les résultats sont récupérés par le laboratoire à J-4 de la date prévue pour l'insémination et mettent en évidence un test tréponémique positif non connu auparavant.

.../...

Le patient n'est pas contacté par l'équipe et se présente 4 jours plus tard pour son recueil en vue de l'insémination de sa conjointe le jour même. Un autre biologiste de l'établissement consulte les résultats et devant l'absence d'antériorité d'un test tréponémique, l'absence de contrôle du résultat effectivement récupéré, il est décidé d'annuler l'insémination alors que la patiente avait effectué son cycle de stimulation.

Dans les suites de cet événement, il est rappelé à l'ensemble des praticiens que les examens à pratiquer selon les obligations réglementaires doivent être effectués et les résultats obtenus en amont de tout geste.

r. Autres

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Une grossesse multiple (> 3 enfants) survient dans les suites d'une insémination artificielle. Le suivi de la stimulation transmis au laboratoire indiquait la présence de trois follicules bien visibles et d'un autre de plus petite taille. A noter que les parents n'ont pas souhaité de réduction embryonnaire. Cet événement met en lumière les difficultés qui surviennent régulièrement lors la récupération des informations par le laboratoire de la part de certains de leurs partenaires.

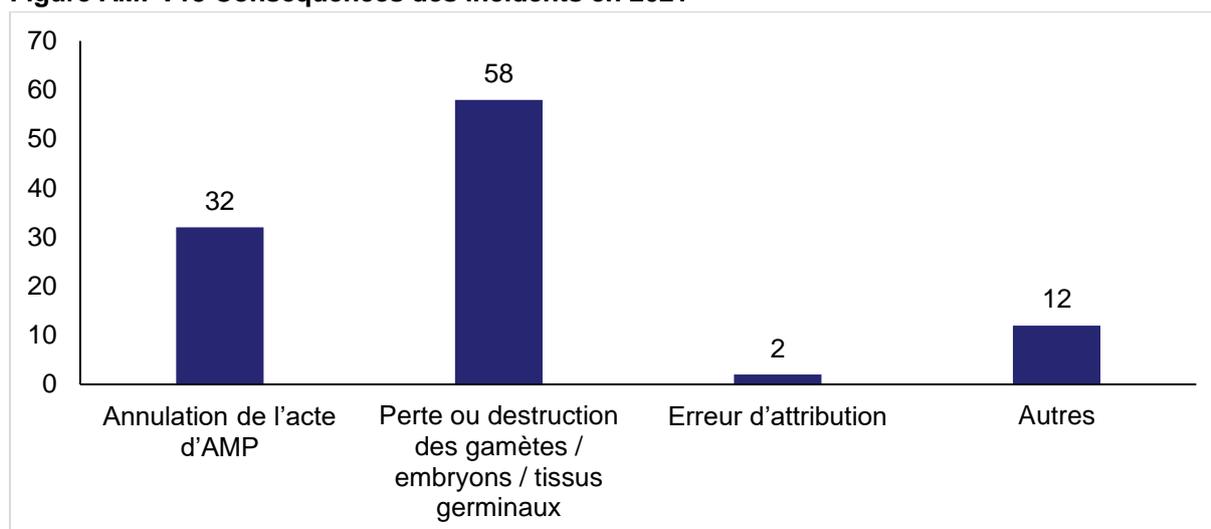
C'est pourquoi dans les suites de sa survenue, des mesures correctives sont mises en place :

- Mise à jour de la liste des prérequis pour la préparation de sperme en vue d'une IIU :
 - Concernant la prise de rendez-vous, une note de communication a été rédigée à l'attention du personnel rappelant les points essentiels de la procédure :
 - Demander le résultat de la dernière échographie de contrôle (nombre de follicules matures > 15 mm) et demander la réalisation d'un dosage sanguin E2/LH/progestérone à la personne qui prend le RDV (patient ou gynécologue) ;
 - Noter les informations récupérées dans l'item précédent dans le logiciel de prise de rendez-vous et demander que l'envoi d'un compte rendu écrit soit envoyé au laboratoire avant le recueil (mail, fax) soit qu'il accompagne l'ordonnance de préparation ;
 - Si le patient n'a pas l'information lors de la prise de rendez-vous, appeler le cabinet du gynécologue pour qu'il la communique oralement puis par écrit au laboratoire par le moyen de son choix ;
 - Ne pas prendre en compte les informations déclaratives des patients.
 - Concernant la validation de la préparation :
 - L'information doit être disponible pour le biologiste et scannée ou saisie dans le dossier patient ;
 - En l'absence de cette information, aucune préparation ne sera délivrée sans avis du biologiste.
- Révision des modalités de traçabilité de la préparation de sperme en vue d'IIU :
 - Le formulaire de traçabilité est donné au couple en même temps que la préparation de sperme ;
 - L'heure d'IIU et les données de stimulation pré-déclenchement doivent y être reportées par le gynécologue ;
 - Le formulaire doit être impérativement retourné au laboratoire signé par le gynécologue.
- Rappel des règles de bonnes pratiques : le réseau des correspondants du laboratoire est contacté pour un sondage sur leurs pratiques afin d'établir, tous ensemble, des critères harmonisés de report de l'IIU.

IV.3.6 Conséquences

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

Figure AMPV18 Conséquences des incidents en 2021



En 2021, 31% des incidents ont entraîné l'annulation d'un acte d'AMP et 56% 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 IV.3.5 Les incidents par thématiques).

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Erreurs d'attribution

Il est découvert a posteriori de la naissance d'un enfant issu d'une AMP qu'une erreur d'attribution est survenue.

Conjointement à la déclaration d'AMP vigilance, un signalement d'évènement indésirable grave lié aux soins est fait auprès de l'ARS concernée. Du fait de l'impact important de cet évènement, une inspection est décidée et l'ABM est consultée en support de celle-ci.

L'établissement procède à une enquête poussée ; l'étape la plus probable de survenue de l'évènement est l'étape de la recherche ovocytaire.

La procédure générale d'identitovigilance est revue, des procédures sont ajoutées ou mises à jour.

Plus particulièrement :

- Concernant l'étape de la recherche ovocytaire, il est décidé de ne faire entrer qu'une mallette de transport des tubes de ponction ovocytaire à la fois dans le laboratoire ;
- Il est fait l'achat d'un dispositif de sécurité électronique (RI Witness®).

Toutes ses modifications sont transmises à l'ARS et à l'ABM.

Annulation d'un acte d'AMP

La ponction d'une patiente est prévue à J0 ; la patiente est suivie par un gynécologue en ville.

Les informations transmises du centre d'AMP au secrétariat du gynécologue de ville sont correctes mais la date transmise par le secrétariat du gynécologue de ville à la patiente est celle du J1. Quand la patiente en informe le centre, il est décidé d'annuler la ponction.

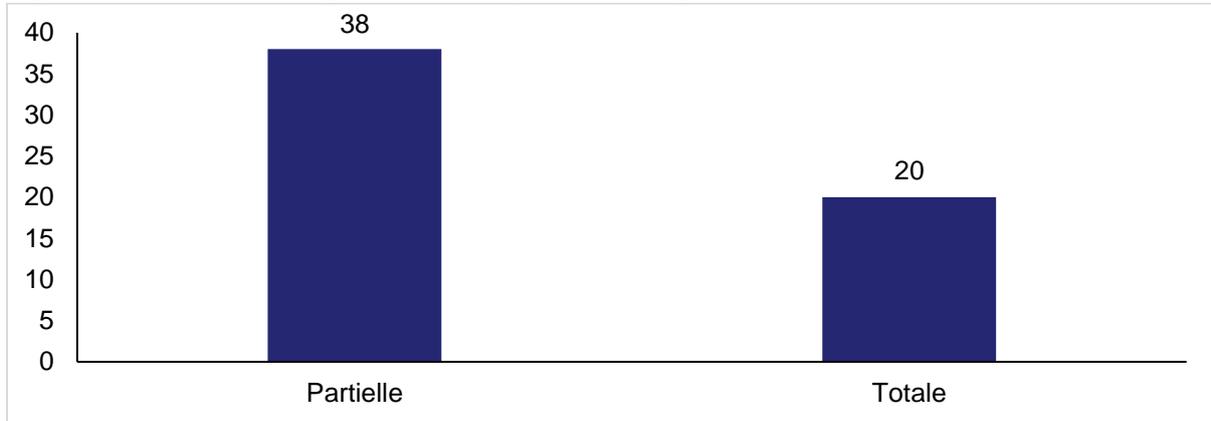
Une patiente, en cours de stimulation pour ponction, oublie de prendre son traitement par Progestan®, l'ordonnance et la plaquette d'informations lui ont bien été transmises. Le centre décide d'effectuer la ponction mais de ne pas enchaîner avec un transfert frais.

.../...

Une patiente ne fait pas son injection d'Ovitrelle®. L'ordonnance et la plaquette d'informations lui ont bien été transmis, il s'agit d'ailleurs d'une 2^{ème} tentative.

Le retentissement de ces pertes est représenté ci-dessous.

Figure AMPV19 Perte de gamètes, embryons, tissus germinaux avérée en 2021



Parmi les 58 incidents qui ont entraîné une perte des gamètes, embryons ou tissus germinaux, 34% (n= 20) concernaient une perte totale sur la tentative.

IV.3.7 Actions entreprises par les centres

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

Tableau AMPV12 Mesures correctives entreprises par le centre concernant les incidents en 2021

Indicateurs	N	%
Mesures concernant le(s) patient(s) / couple(s)	33	23,7%
Mesures concernant l'équipement - le matériel	16	11,5%
Mesures concernant le système d'information	6	4,3%
Mesures concernant les locaux	3	2,2%
Mesures concernant le personnel	44	31,7%
Mesures organisationnelles concernant le processus d'AMP	25	18,0%
Autre(s)	12	8,6%
Total	139	
Nombre de centres	39	
Nombre de déclarations	71	

Trente-neuf centres parmi les 46 qui ont déclaré un incident en AMP vigilance ont mis en place des actions correctives, et plus précisément 71 incidents sur les 103 déclarés ont entraîné des mesures dans les suites de leur survenue (69%). Il s'agissait pour 32% d'actions de sensibilisation et de formation du personnel (notamment rappel et explications des procédures), pour 24% de mesures concernant les patients/couples, pour 18% de mesures organisationnelles avec modification des procédures et pour 12% l'équipement et le matériel.

IV.3.8 Transmissions à une autre vigilance

En 2021, 4,9% des déclarations d'incidents (5/103), ont fait l'objet d'un signalement à une autre vigilance, majoritairement la matériovigilance.

Tableau AMPV13 Transmission d'une déclaration d'incident à une autre vigilance sanitaire en 2021

Type de vigilance	N
Matériovigilance	3
Autres	2
Total	5
Nombre de centres	5
Nombre de déclarations	5

V. Bilan des actions 2021

V.1 Rapport annuel du CLA

Depuis la mise en place du nouveau décret relatif à l'AMP vigilance en novembre 2016, chaque correspondant local d'AMP vigilance (CLA) doit renseigner un rapport annuel à adresser à l'Agence de la biomédecine au plus tard le 31 mars de l'année N+1 conformément au point 9 de l'article R.2142-47. Afin de faciliter le remplissage de ce rapport, l'Agence a établi un pré-rapport, pour la partie quantitative des déclarations, à partir des données enregistrées dans l'outil AMP Vigie. Ce document est adressé au CLA par la messagerie sécurisée du portail de l'Agence de la biomédecine.

Ce pré-rapport comporte deux parties dont la première est composée de la liste des déclarations effectuées pour l'année N-1 par l'équipe de CLA. L'autre partie est un questionnaire en ligne pour lequel le CLA doit tout d'abord contrôler les informations sur la constitution de l'équipe d'AMP vigilance de son établissement et ensuite préciser les mesures correctives mises en place dans son établissement pour tendre à limiter tout risque de récurrence d'événements indésirables préalablement identifiés ou d'en diminuer les conséquences. Ces informations ne se substituent pas aux mesures immédiates parfois décrites en partie B des déclarations. Elles concernent des mesures qui n'auraient pas été mises en place dans les suites immédiates d'une déclaration et donc n'ont pu être décrites dans la partie B de la déclaration concernée. Il peut aussi s'agir de mesures correctives mises en place à la suite de la survenue récurrente d'événements indésirables, et donc faisant suite à une analyse approfondie rétrospective.

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 287 pré-rapports envoyés. 179 établissements n'ont pas envoyé leur rapport.

V.2 Enquête « Hémopéritoines »

Les hémopéritoines représentent la majorité des complications post-ponction soit en moyenne 18% des effets indésirables déclarés (cas par an) et environ 0,06% des tentatives d'AMP.

Depuis 2016, une enquête cas / témoins sur la problématique des hémopéritoines sévères a été mise en place par l'Agence.

Cette enquête a deux objectifs :

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

Le questionnaire 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, ...).

Depuis mars 2016, 319 formulaires ont été envoyés suite à une déclaration d'hémopéritoines : les centres doivent remplir un questionnaire pour le cas et deux questionnaires pour les 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.

A ce jour, 153 questionnaires « cas » et 259 questionnaires « témoins » ont été reçus. Le nombre de sujets nécessaires pour l'enquête était estimé initialement à 150 cas et 300 témoins.

A ce jour, le nombre de cas et de témoins étant suffisants pour initier l'analyse, nous clôturons l'enquête et il n'est donc plus nécessaire de nous transmettre les questionnaires.

V.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. Les modalités de gestion ont été précisées dans un 2nd courrier envoyé en février 2021.

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 leurs complications associées.

En 2021, on observe une diminution d'environ 25% des déclarations d'HSO par rapport à 2020 (cf. chapitre IV.2.3.1). Cette baisse peut en partie s'expliquer par la mise en place de cette nouvelle gestion.

V.4 Identification et la mise en place d'un système de surveillance des effets indésirables dans le Système national des données de santé

Depuis le 1er décembre 2016 et en application de la loi de modernisation de notre système de santé, le champ initial de l'AMP vigilance a été modifié avec la publication du décret n°2016-16227. L'ancien dispositif était fondé uniquement sur un « système déclaratif » des événements de vigilance par les professionnels de santé. Ce système de vigilance « passif » a montré l'existence d'une importante sous-déclaration. Ce dispositif a également montré que, pour certains événements indésirables attendus et acceptables en raison de la prise en charge thérapeutique (ex: hyperstimulation ovarienne modérée, hémopéritoïnes mineurs, ...), l'analyse individuelle de l'événement n'était pas appropriée et qu'il semblait plus pertinent que ces événements attendus fassent l'objet d'une surveillance « groupée » afin de s'assurer que leur fréquence de survenue reste acceptable en terme de santé publique.

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

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

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

L'utilisation des bases médico-administratives est un outil d'intérêt en santé publique qui pourra permettre d'avoir une meilleure représentation des complications post-AMP et ainsi d'évaluer une éventuelle dérive dans leur fréquence. Il sera ensuite possible de revenir vers les centres afin d'identifier

les causes éventuelles de cette dérive (changement de pratiques ou d'environnement, ...) et mettre en œuvre, le cas échéant des actions correctives.

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

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

Des effets indésirables à type de thromboses artérielles ou veineuses sont encore régulièrement rapportés dans le système d'AMP vigilance ; depuis 2013, 110 déclarations ont été enregistrées dans les bases d'AMP vigilance. Entre 2018 et 2019, deux décès ont été rapportés. Le profil des patientes prises en charge a évolué tant sur le plan clinique (indication, âge, ...) que sur les facteurs de risque (déplacements à longues distances dans le cadre de déplacements de loisirs mais aussi par nécessité de leur prise en charge en AMP).

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

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

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

L'Agence de la biomédecine, sur la base des accidents thromboemboliques rapportés dans le dispositif d'AMP vigilance et à la demande des professionnels, a considéré qu'il était opportun de faire une mise à jour des recommandations de 2013 et d'y apporter des fiches pratiques d'utilisation simple lors des consultations avec les patientes.

En 2021, a eu lieu la première réunion du groupe de travail qui rassemble les experts sollicités pour cette mise à jour et dont les sociétés savantes sont citées ci-dessous.

GEHT : Groupe étude français hémostasie thrombose

CNPMV : Conseil National Professionnel de Médecine Vasculaire

SFNV : Société française neurovasculaire

SMR : Société de médecine de la reproduction

CNGOF : Collège national des gynécologues obstétriciens français

SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

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

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

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

Comité analyse et maîtrise des risques
Société francophone de médecine aérospatiale
Geff : Groupe d'étude de la fécondation in vitro en France
Blefc0 : Biologistes des laboratoires d'études de la fécondation et de la conservation de l'œuf

V.6 Actions institutionnelles

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

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

V.7 Elaboration d'un e-learning AMP vigilance

L'animation du réseau des CLA est une des missions de l'Agence de la biomédecine au regard de l'AMP vigilance. A ce jour, il n'avait pas encore été proposé de support de formation aux CLA à l'exception du guide d'aide à la mise en place de l'activité d'AMP vigilance mais dont la parution est désormais ancienne (2009).

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

Le format en e-learning a semblé le plus pertinent pour commencer avec les premières bases de cette formation afin de toucher un public déjà extrêmement sollicité.

V.8 Formation – Information

Le Pôle sécurité-qualité a participé à des actions de formation tout au long de l'année 2021 :

- Enseignement dans le cadre du master de sécurité sanitaire et vigilances (Université Paris Descartes) les 26, 27 et 28 janvier 2021 ;
- Présentation de l'article issu du travail de thèse de santé publique 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) lors des 26^{èmes} journées de la FFER à Rennes en septembre 2021 ;

Par ailleurs, le Pôle sécurité-qualité a encadré en 2021 :

- Un apprenti étudiant en pharmacie en Master 2 de sécurité sanitaire et vigilances.

V.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/>

V.10 Participation au Secproch

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

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

L'apparition de virus émergents, et plus particulièrement les arboviroses dont la circulation s'intensifie et la fréquence des infections s'accélère, a conduit à de nombreuses sollicitations de ce groupe de travail. Le West Nile Virus est désormais endémique dans le sud de la France ce qui peut amener à diffuser plusieurs recommandations au cours des mois de l'été.

En 2020, la situation sanitaire due à l'épidémie COVID a ajouté son tribut de mesures concernant la qualification des donneurs de produits du corps humain.

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

En 2021, concernant l'AMP, le HCSP a été saisi pour les agents infectieux suivants, le virus Zika et le Sars-CoV-2. A chaque fois, le Secproch a pris en compte :

- Le contexte spécifique de l'AMP : la démarche personnelle des couples, la responsabilité des équipes médicales et biologiques a contrario d'une grossesse spontanée ;
- Les connaissances actuelles concernant les risques d'infectiosité de ce virus vis-à-vis des gamètes ;
- Les avis déjà élaborés pour les autres produits du corps humain ;
- Les recommandations des autres pays et autres sociétés savantes.

Concernant le virus Zika, des points d'attention ont été signalés au groupe ; notamment, la disponibilité des données épidémiologiques et la mise à jour des cartes signalant les sites de circulation du virus. Les mesures élaborées ont été finalisées en 2022 et envoyées aux professionnels en mai 2022.

Concernant le Sars-Cov-2, les points à aborder concernaient plus particulièrement le maintien ou non des mesures déjà préconisées dans les recommandations élaborées en 2020 par le groupe de travail AMP et COVID, la conduite à tenir vis-à-vis des donneurs de spermatozoïdes et des donneuses d'ovocytes et la conduite à tenir en regard du statut vaccinal des couples pris en charge.

VI.Perspectives pour les années 2022 (N+1) et 2023 (N+2)

Pour les années 2022 et 2023, 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 le module de formation en e-learning et envisager la tenue de formation en classe virtuelle sur l'AMP vigilance ;

- Poursuivre le développement de AMPVigie : réflexions autour des prochaines évolutions à programmer (relances automatiques sur les échanges en attente de réponse, ...) ;

- Finaliser la mise à jour des recommandations AMP et thromboses ;

- Reprendre la diffusion des bulletins d'informations AMP Vigilance'infos avec une fréquence idéale de deux numéros dans l'année ;

- Envisager de mettre en place un système de surveillance des SHOS sur les bases médico-administratives et de ne déclarer que les SHOS à des seules fins d'enregistrement. Des investigations complémentaires ne seraient alors demandées que pour les manifestations les plus graves (grade C) ou celles qui présenteront des complications associées. Le nombre total de SHO serait à renseigner dans le rapport pré-rempli adressé par l'Agence de la biomédecine à l'ensemble des CLA.

VII.GLOSSAIRE

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

ARS : Agence régionale de santé.

CLA : correspondant local d'AMP vigilance. Professionnel de santé doté d'une compétence dans le domaine de l'AMP. Le CLA est chargé d'identifier et de déclarer sans délai à l'Agence de la biomédecine les incidents graves et les effets indésirables inattendus, de s'assurer de la mise en place d'une surveillance de tous les incidents et effets indésirables par les professionnels de santé dans 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 AMP Vigie.

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.

VIII.ANNEXES

Annexe I : Nombre de déclarations par région et par centre clinico-biologique / laboratoire d'insémination artificielle en 2021

1/ Nombre de déclarations par région et par centre clinico-biologique en 2021

Nouvelle région INSEE	Centre	Nombre de déclarations	Nombre d'effets indésirables	Nombre d'incidents	Nombre d'incidents et effets liés	Nombre de déclarations Hors champ
Auvergne-Rhône-Alpes	0701_0701	1	0	1	0	0
Auvergne-Rhône-Alpes	3801_3801	6	3	3	0	0
Auvergne-Rhône-Alpes	3802_3802	3	3	0	0	0
Auvergne-Rhône-Alpes	6301_6301	2	1	0	0	1
Auvergne-Rhône-Alpes	6901_6901	5	3	2	0	0
Auvergne-Rhône-Alpes	6902_6902	3	3	0	0	0
Auvergne-Rhône-Alpes	7405_7405	5	5	0	0	0
Auvergne-Rhône-Alpes	4201_4201	0	0	0	0	0
Auvergne-Rhône-Alpes	4205_4205	0	0	0	0	0
Auvergne-Rhône-Alpes	6302_6302	0	0	0	0	0
Auvergne-Rhône-Alpes	6904_6904	0	0	0	0	0
Auvergne-Rhône-Alpes	6907_6907	0	0	0	0	0
Bourgogne-Franche-Comté	2101_2101	11	11	0	0	0
Bourgogne-Franche-Comté	2502_2502	2	0	1	0	1
Bourgogne-Franche-Comté	2503_2503	8	3	4	0	1
Bretagne	2901_2901	12	10	2	0	0
Bretagne	2903_2903	3	3	0	0	0
Bretagne	3502_3502	10	10	0	0	0
Bretagne	5601_5602	2	2	0	0	0
Bretagne	3501_3501	0	0	0	0	0
Centre-Val de Loire	2801_2801	2	0	2	0	0
Centre-Val de Loire	3701_3701	13	13	0	0	0
Centre-Val de Loire	4503_4503	2	0	2	0	0
Centre-Val de Loire	3702_3702	0	0	0	0	0
Centre-Val de Loire	4504_4504	0	0	0	0	0
Grand-Est	0801_0801	1	1	0	0	0
Grand-Est	5103_5104	2	2	0	0	0
Grand-Est	5401_5401	3	2	0	0	1
Grand-Est	5707_5707	1	1	0	0	0
Grand-Est	6701_6701	9	4	4	0	1
Grand-Est	6802_6802	8	8	0	0	0
Grand-Est	5101_5101	0	0	0	0	0
Grand-Est	5403_5403	0	0	0	0	0
Grand-Est	8802_8802	0	0	0	0	0
Guadeloupe	9705_9705	1	1	0	0	0

Nouvelle région INSEE	Centre	Nombre de déclarations	Nombre d'effets indésirables	Nombre d'incidents	Nombre d'incidents et effets liés	Nombre de déclarations Hors champ
Hauts-De-France	5901_5901	11	9	2	0	0
Hauts-De-France	5902_5902	4	3	1	0	0
Hauts-De-France	6001_6001	1	1	0	0	0
Hauts-De-France	6201_6202	7	2	3	0	2
Hauts-De-France	6204_6204	2	1	1	0	0
Hauts-De-France	6208_6208	13	12	1	0	0
Hauts-De-France	8003_8002	1	1	0	0	0
Hauts-De-France	5910_5910	0	0	0	0	0
Hauts-De-France	8004_8004	0	0	0	0	0
Ile-de-France	7501_7501	10	5	4	0	1
Ile-de-France	7503_7503	11	10	1	0	0
Ile-de-France	7505_7505	1	1	0	0	0
Ile-de-France	7507_7525	5	4	1	0	0
Ile-de-France	7509_7509	3	1	2	0	0
Ile-de-France	7511_7511	2	0	2	0	0
Ile-de-France	7516_7526	5	5	0	0	0
Ile-de-France	7701_7702	5	2	3	0	0
Ile-de-France	7801_7801	3	0	3	0	0
Ile-de-France	7803_7803	6	0	4	0	2
Ile-de-France	9201_9201	2	2	0	0	0
Ile-de-France	9203_9203	13	8	5	0	0
Ile-de-France	9204_9204	10	8	2	0	0
Ile-de-France	9205_9205	25	9	11	0	5
Ile-de-France	9213_9213	10	5	0	0	5
Ile-de-France	9301_9301	18	13	5	0	0
Ile-de-France	9402_9402	1	0	1	0	0
Ile-de-France	9404_9404	9	7	0	0	2
Ile-de-France	9506_9506	2	2	0	0	0
Ile-de-France	9101_9101	0	0	0	0	0
Ile-de-France	9303_9303	0	0	0	0	0
Ile-de-France	9304_7527	0	0	0	0	0
Ile-de-France	9305_9305	0	0	0	0	0
Martinique	9703_9703	1	1	0	0	0

Nouvelle région INSEE	Centre	Nombre de déclarations	Nombre d'effets indésirables	Nombre d'incidents	Nombre d'incidents et effets liés	Nombre de déclarations Hors champ
Normandie	1401_1401	12	10	2	0	0
Normandie	7601_7601	9	6	3	0	0
Normandie	7602_7603	8	8	0	0	0
Normandie	7604_7604	4	3	1	0	0
Normandie	5001_5001	0	0	0	0	0
Nouvelle-Aquitaine	1704_1704	1	1	0	0	0
Nouvelle-Aquitaine	2402_2404	2	2	0	0	0
Nouvelle-Aquitaine	3302_3302	6	5	0	1	0
Nouvelle-Aquitaine	3303_3303	9	8	1	0	0
Nouvelle-Aquitaine	6405_6405	1	1	0	0	0
Nouvelle-Aquitaine	8703_8703	4	3	1	0	0
Nouvelle-Aquitaine	6403_6403	0	0	0	0	0
Nouvelle-Aquitaine	8601_8601	0	0	0	0	0
Occitanie	3001_3001	4	2	2	0	0
Occitanie	3101_3101	4	3	1	0	0
Occitanie	3105_3105	2	1	1	0	0
Occitanie	3401_3401	2	2	0	0	0
Occitanie	3404_3404	5	5	0	0	0
Occitanie	3102_3102	0	0	0	0	0
Occitanie	6602_6603	0	0	0	0	0
Pays de la Loire	4402_4402	6	6	0	0	0
Pays de la Loire	4405_4405	7	7	0	0	0
Pays de la Loire	4901_4901	12	2	9	0	1
Pays de la Loire	7201_7201	4	4	0	0	0
Pays de la Loire	8502_8502	8	8	0	0	0
Pays de la Loire	4401_4401	0	0	0	0	0
Pays de la Loire	4404_4404	0	0	0	0	0
Provence-Alpes-Côte d'Azur	0602_0608	3	3	0	0	0
Provence-Alpes-Côte d'Azur	1301_1301	3	3	0	0	0
Provence-Alpes-Côte d'Azur	1303_1303	12	10	0	0	2
Provence-Alpes-Côte d'Azur	1305_1305	2	1	1	0	0
Provence-Alpes-Côte d'Azur	1306_1306	9	7	2	0	0
Provence-Alpes-Côte d'Azur	8402_8402	3	3	0	0	0
Provence-Alpes-Côte d'Azur	0601_0601	0	0	0	0	0
Provence-Alpes-Côte d'Azur	8302_8305	0	0	0	0	0
Réunion	9704_9704	1	1	0	0	0
Réunion	9707_9707	5	5	0	0	0

2/ Nombre de déclarations par région et par laboratoire d'insémination artificielle en 2021

Nouvelle région INSEE	Centre	Nombre de déclarations	Nombre d'effets indésirables	Nombre d'incidents	Nombre d'incidents et effets liés	Nombre de déclarations Hors champ
Grand-Est	6705B	1	0	0	1	0
Hauts-De-France	6209B	1	0	1	0	0
Ile-de-France	7519B	2	0	2	0	0
Occitanie	3106B	2	1	0	1	0

Annexe II : Alertes européennes en 2021

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 2021, 8 alertes (10 alertes en 2020) pouvant concerner des patients français ont été mises sur la plateforme RATC et concernant des paillettes distribuées par cette banque danoise sans que nous puissions savoir quand et à qui ces paillettes ont été distribuées.

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

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.

Référence déclaration : - 2015 -

Nom et coordonnées du centre :

Nom et fonction de la personne ayant complété le questionnaire :

[C] = cas [T] = témoin

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

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

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

1- Données pré-ponction:

1.1 Age : [C] [T]

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

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

1.4 Données cliniques initiales

1.4.1 Conditions initiales:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1.4.1.7 Autres, précisez : [C] [T]

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

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

1.4.2 Antécédents : [C] [T]

- 1.4.2.1 Antécédents de chirurgie pelvienne (ex : drilling ovarien,...) : Oui Non NSP [C] [T]
 1.4.2.2 Antécédents d'infections pelviennes (kystes ovarien, abcès,...) : Oui Non NSP [C] [T]
 1.4.2.3 Antécédents d'hémopéritoines : 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'œstradiol 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 (hémocrite 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- Ponction ovarienne:

2.1 Anesthésie :

2.1.1 Type d'anesthésie : générale locale loco-régionale analgésie ou neuroleptanalgésie autre [C] [T] [CM]

2.1.2 La sédation était-elle suffisante ? Oui Non NSP [C] [T]

2.2 Opérateur :

2.2.1 Opérateur en cours de formation : Oui Non [C] [T]

2.2.2 Si non, préciser l'année d'habilitation² de l'opérateur dans le centre: [C] [T]

2.2.3 Nombre de ponctions d'ovocytes réalisées par l'opérateur dans les 12 derniers mois : [C] [T]

2.3 Matériel / Equipement :

2.3.1 Aiguille (préciser le fabricant, référence, numéro de lot) : [C]

2.3.2 Guide :

2.3.2.1 Guide à usage unique : Oui Non [C]

2.3.2.2 Fabricant, référence, numéro de lot : [C]

2.3.2.3 Problème d'adéquation guide-aiguille pour cette ponction: Oui Non NSP [C]

2.3.3 Type d'aspiration : seringue pompe [C] [CU]

Si pompe, précisez :

2.3.3.1 Marque de la pompe : [C]

2.3.3.2 Niveau de dépression (en mmHg, si connu) : [C]

2.3.3.3 Date de mise en service : [C]

2.3.3.4 Périodicité de la maintenance respectée : Oui Non NSP [C]

2.3.3.5 Tout constat de défaillance au moment de la ponction, précisez : [C]

2.3.4 Echographe, précisez :

2.3.4.1 Marque / type d'échographe : [C]

2.3.4.2 Date de mise en service : [C]

2.3.4.3 Périodicité de la maintenance respectée : Oui Non NSP [C]

2.3.4.4 Tout constat de défaillance au moment de la ponction, précisez : [C]

2.3.5 Table :

2.3.5.1 Type de table: chaise gynécologique table opératoire Autre [C] [CU]

Si autre, précisez : [C]

2.3.5.2 Etat / vétusté de la table : neuf bon moyen mauvais [C] [CU]

2.3.5.1 Table adaptée au geste : Oui Non NSP [C]

Si non, précisez tout constat de défaillance : [C]

² Personne habilitée: personne possédant les qualifications requises, les compétences nécessaires et reconnues par son responsable fonctionnel, capable d'accomplir les tâches qui lui sont confiées.

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 événement 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

Thesaurus des incidents par étape de survenue

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

AMP- INE01.00	Etape du prélèvement* * On entend par « étape de prélèvement », l'étape allant de la prise en charge du couple/patient/donneur jusqu'au transport des gamètes et tissus germinaux vers le laboratoire.	Exemples d'incidents pouvant survenir lors de cette étape :
AMP-INE01.01	Vérification de l'identité du patient / couple / donneur	Homonymie, absence ou erreur de vérification de l'identité, défaut d'anonymisation du donneur, ...
AMP-INE01.02	Bilan clinique initial	Erreur dans la constitution du dossier patient, interrogatoire ou examen clinique incomplet, défaut d'information, ...
AMP-INE01.03	Tests de sécurité sanitaire et bilan biologique initial	Prescription médicale incomplète / erronée, résultats des tests erronés ou absents, ...
AMP-INE01.04	Stimulation	Prescription médicale incomplète / erronée, erreur de dose, erreur de produit, erreur de jour,
AMP-INE01.05	Recueil / prélèvement des gamètes ou tissus germinaux (concerne tout ce qui encadre le geste et l'organisation)	Défaut d'asepsie, chute des tubes folliculaires, défaut de matériel / équipement, ...
AMP-INE01.06	Conditionnement des gamètes ou tissus germinaux après recueil / prélèvement	Erreur d'étiquetage, colisage non adapté, ...
AMP-INE01.07	Transport des gamètes, tissus germinaux recueillis / prélevés	Non-respect de la durée de transport, non-respect de la température de transport, défaut d'étiquetage, défaut d'acheminement, ...
AMP-INE01.99	Autre sous-étape	
AMP-INE02.00	Etape de préparation et de culture des gamètes, embryons et tissus germinaux	Exemples d'incidents pouvant survenir lors de cette étape :
AMP-INE02.01	Réception au laboratoire des gamètes, embryons et tissus germinaux	Bris de tubes, température non adaptée, ...
AMP-INE02.02	Préparation des gamètes, embryons, tissus germinaux (hors congélation et décongélation)	Erreur de manipulation (chute de boîtes, oubli de boîtes, destruction de boîte), dommage causé aux gamètes, embryons ou tissus germinaux ...
AMP-INE02.03	Culture des gamètes, embryons, tissus germinaux	Contamination environnementale d'un milieu de culture, d'une huile, altération ou anomalie de développement des gamètes, embryons ou tissus germinaux, ...
AMP-INE02.04	Conditionnement final des gamètes, embryons ou tissus germinaux avant utilisation ou conservation	Erreur ou défaut d'étiquetage, défaut de soudure de la paillette, ...

AMP-INE02.05	Congélation	Défaut de programmation du congélateur, défaut de matériel, erreur dans la descente en température, erreur dans l'utilisation des milieux de vitrification, problème de montage des embryons ...
AMP-INE02.06	Décongélation	Erreur de date de décongélation, erreur du nombre de gamètes, embryons, tissus germinaux à décongeler, non-respect de la procédure de décongélation, ...
AMP-INE02.99	Autre sous-étape	

AMP-INE03.00	Etape de conservation** ** On entend par « étape de conservation », l'étape allant de la conservation au transport des gamètes, embryons ou tissus germinaux congelés	Exemples d'incidents pouvant survenir lors de cette étape :
AMP-INE03.01	Conservation	Bris de paillette, perte de paillette, défaut de remplissage des cuves, absence de report d'alarme, défaut de matériel, défaut de maintenance, stockage inapproprié (stockage d'une paillette à risque viral dans une cuve sans risque viral identifié), évaporation de l'azote, ...
AMP-INE03.02	Transport des gamètes, embryons, tissus germinaux congelés	Evaporation de l'azote, perte du container, défaut de remplissage du container, passage aux rayons X, choc, ...
AMP-INE03.99	Autre sous-étape	
AMP-INE04.00	Etape de l'utilisation clinique des gamètes, embryons, tissus germinaux (frais ou décongelés)	Exemples d'incidents pouvant survenir lors de cette étape :
AMP-INE04.01	Vérification de l'identité du patient / couple / donneur	Absence ou erreur de vérification de l'identité
AMP-INE04.02	Vérification du dossier patient (hors identité)	Vérification des sérologies, vérification du questionnaire concernant les voyages dans le cadre du ZIKA, ...
AMP-INE04.03	Préparation clinique à l'acte (TEC, greffe)	Erreur de programmation dans le traitement substitutif, ...
AMP-INE04.04	Mise à disposition des gamètes, embryons ou tissus germinaux	Chute du cathéter, documentation / fiche de traçabilité erronée, erreur ou absence d'identification, ...
AMP-INE04.05	Acte d'AMP (transfert, insémination, greffe)	Erreur d'attribution, défaut de matériel, ...
AMP-INE04.99	Autre sous-étape	
AMP-INE05.00	Etape post - AMP	Constat après naissance d'une erreur d'attribution d'embryon, de gamètes ou d'une anomalie, ...
AMP- INE89	Autre étape	
AMP-INE99	Non connue / Ne sait pas	

Thésaurus des incidents par cause– plusieurs causes possibles

Code	Cause	Exemples
INC01	Personnel	Erreur humaine, maladresse, malveillance, non-respect des procédures, ...
INC02	Institution / organisation / procédure	Procédure inadaptée, manque de personnel, ...
INC03	Equipements / matériels	Défaut de matériel, non report d'alarme, fuite de la cuve, défaut de remplissage automatique d'azote, ...
INC04	Locaux / environnement	Défaut de sécurité, panne électrique, mauvais entretien, contamination, ...
INC05	Couple / patient / donneur	Particularité anatomique, non-respect de la prescription, ...
INC06	Systèmes d'information	Fusion erronée de dossiers, disparition de données, défaut d'archivage, défaut de sécurité ...
INC07	Non connue / Ne sait pas	
INC99	Autre	

3 causes maximums peuvent être renseignées