

# Rapport annuel 2022 sur le dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation

# RAPPORT D'AMP VIGILANCE

2022

## **Direction générale médicale et scientifique**

La rédaction du rapport est coordonnée par Stéphanie Dieterlé pour le

### **Pôle sécurité-qualité**

Gaëlle Lemardeley, Marina Roche, Nisrine Joubrayel

Assistante du pôle Sylvie Gob

Avec la contribution

**Pôle qualité des données**

**Direction procréation embryologie génétique humaines**

# Sommaire

<b>I. INTRODUCTION</b>	<b>3</b>
<b>II. CHIFFRES CLES D'ACTIVITES</b>	<b>4</b>
<b>III. METHODOLOGIE</b>	<b>5</b>
<b>IV. BILAN DES DECLARATIONS D'AMP VIGILANCE</b>	<b>6</b>
<b>IV.1 Données générales</b>	<b>6</b>
IV.1.1 Evolution du nombre de déclarations .....	6
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 .....	8
IV.1.5 Evolution du nombre d'incidents et effets indésirables.....	9
<b>IV.2 Les effets indésirables</b>	<b>10</b>
IV.2.1 Chiffres clés .....	10
IV.2.2 Typage des effets indésirables .....	11
IV.2.3 Répartition des effets indésirables par discipline médicale .....	12
IV.2.4 Evénements donneur/donneuse .....	18
IV.2.5 Evénements enfants issus d'une AMP.....	18
IV.2.6 Gravité et conséquences .....	19
IV.2.7 Imputabilité .....	21
IV.2.8 Actions entreprises par les centres .....	22
IV.2.9 Transmission à une autre vigilance .....	23
<b>IV.3 Incidents</b>	<b>23</b>
IV.3.1 Chiffres clés .....	23
IV.3.2 Répartition des incidents par étape du processus .....	23
IV.3.3 Répartition des incidents par sous-étape du processus.....	24
IV.3.4 Répartition des incidents par cause .....	25
IV.3.5 Les incidents par thématiques.....	26
IV.3.6 Conséquences.....	28
IV.3.7 Actions entreprises par les centres .....	29
IV.3.8 Transmissions à une autre vigilance .....	29
<b>V. BILAN DES ACTIONS 2022</b>	<b>30</b>
V.1 Rapport annuel du CLA.....	30
V.2 Enquête « Hémopéritoines ».....	30
V.3 Mise en place de la nouvelle gestion des syndromes d'hyperstimulation .....	31
V.4 Identification et la mise en place d'un système de surveillance des effets indésirables dans le Système national des données de santé.....	32
V.5 Mise à jour des recommandations thromboses et AMP vigilance .....	33
V.6 Actions institutionnelles .....	34
V.7 Elaboration d'un e-learning AMP vigilance .....	34
V.8 AMP Vigie : évolutions.....	35
V.9 Formation – Information .....	35
V.10 Participation aux actions européennes .....	35
V.11 Participation au Secproch.....	36
<b>VI. PERSPECTIVES POUR LES ANNEES 2023 (N+1) ET 2024 (N+2)</b>	<b>37</b>
<b>VII. GLOSSAIRE</b>	<b>38</b>
<b>VIII. ANNEXES</b>	<b>39</b>
Annexe I : Nombre de déclarations par région et par centre clinico-biologique / laboratoire d'insémination artificielle en 2022 .....	39
Annexe II : Alertes européennes en 2022.....	43
Annexe III : Thésaurus des incidents par étape de survenue et par cause.....	44

## I. Introduction

La réorganisation du dispositif d'AMP vigilance<sup>a</sup> avec l'analyse et l'exploitation des déclarations reçues dans l'application de télédéclaration AMPVigie et la surveillance des effets indésirables à travers l'exploitation des données du SNDS se poursuit. Les premiers résultats de cette surveillance confirment la sous notification des principaux effets indésirables attendus et devraient permettre à terme une meilleure analyse globale de ces événements, car plus exhaustive.

Ce travail de surveillance s'inscrit dans une démarche d'amélioration du dispositif d'AMP vigilance et deviendra une démarche complémentaire de l'analyse des signaux collectés par les déclarations. En effet, les effets indésirables graves et inattendus qui doivent faire l'objet de ces déclarations sont plus détaillés et mis en perspective des conditions de leur survenue. Les données du SNDS sont quant à elles agrégées et fournissent des informations plus globales sur la survenue des effets indésirables, exploitables tant au niveau national que local.

Une surveillance des incidents d'intérêt pour les professionnels pourrait à terme venir compléter ce dispositif. Une réflexion sur les modalités possibles de sa mise en œuvre est en cours.

C'est dans cette dynamique que nous faisons évoluer régulièrement le format du rapport annuel d'AMP vigilance qui vous est adressé. Ainsi, ce rapport continuera à porter la synthèse des événements tant déclarés que surveillés et les principales actions mises en œuvre par l'équipe du Pôle sécurité-qualité, avec l'appui des professionnels, pour améliorer les pratiques dans les suites de la survenue de ces événements de vigilance. Dans sa version de 2022, le rapport a moins détaillé les différents exemples d'effets indésirables et d'incidents. Ceux-ci seront à terme décrits dans une « bibliothèque » rassemblant les principaux événements de vigilance présentés selon leur typologie et proposés comme une aide à la déclaration pour les professionnels. En attendant de disposer de cet outil, les événements marquants seront détaillés dans des bulletins d'informations AMP Vigilance'infos, diffusés régulièrement aux professionnels et disponibles sur le site de l'Agence de la biomédecine.

Enfin une formation en e-learning (formation de niveau initial mise à disposition des professionnels en 2023), complétée par des ateliers thématiques (formation de niveau avancée mis à disposition des professionnels en 2024) sont un support pour les nouveaux professionnels, un rappel de l'intérêt et de l'importance de la vigilance dans la pratique médicale pour les professionnels confirmés et des moments d'échanges de pratiques lors des ateliers dont le premier portera sur l'identitovigilance.

---

<sup>a</sup>La vigilance repose en effet sur les deux composantes prévues par le décret de novembre 2016 : la déclaration des événements graves et inattendus par les professionnels de l'AMP et la surveillance de certains événements attendus.

## II. Chiffres clés d'activités

Les chiffres clés relatifs à l'évolution de l'activité d'AMP de 2018 à 2022 sont présentés ci-dessous.

**Tableau AMPV1 Evolution de l'activité globale d'AMP entre 2018 et 2022**

	2018	2019	2020	2021
<b>Nombre de centres</b>	.	.	.	.
Nombre de laboratoires d'AMP*	84	80	72	69
Nombre de centres clinico-biologiques et cliniques	105	105	102	103
Nombre total d'inséminations intra-utérines	47187	47140	35850	48172
Inséminations intra-utérines intraconjugales	44393	44145	33637	45615
Inséminations intra-utérines avec sperme de donneur	2794	2995	2213	2557
Nombre total de tentatives réalisées en fécondation in vitro (FIV hors ICSI, ICSI, décongélations)	105653	110979	83291	114239
<b>Selon l'origine des gamètes et des embryons (quelle que soit la technique de FIV)</b>	.	.	.	.
Intraconjugal	101916	106894	80231	109701
Don de spermatozoïdes	1664	1821	1326	1750
Don d'ovocytes	1902	2099	1572	2661
Accueil d'embryons	160	151	162	127
Non renseignée	11	14	.	.
<b>Selon les techniques (quelle que soit l'origine des gamètes et des embryons)</b>	.	.	.	.
FIV hors ICSI	20839	20961	14924	21145
ICSI	42665	43738	30494	42265
Décongélation d'embryons	42149	46280	37873	50829
<b>Nombre total de tentatives**</b>	<b>152840</b>	<b>158119</b>	<b>119141</b>	<b>162411</b>

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

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

### III. Méthodologie

➤ Contrôle qualité des données

Selon des critères définis a priori dans un plan de validation des données au sein de l'Agence de la biomédecine, des contrôles de cohérences et de données manquantes sont effectués pour les déclarations enregistrées dans l'application AMP Vigie. Ce plan de validation, adapté chaque année si besoin, permet de dresser la liste des données à contrôler et le type de contrôles à effectuer.

➤ Révision des données

Ce rapport présente les données des 5 dernières années. Elles sont révisées une fois par an (à chaque rapport annuel). Les données de déclarations exploitées dans ce rapport proviennent d'une extraction de la base arrêtée au 08/06/2023 et concernent les données des fiches déclarées uniquement sur l'année 2022.

Ainsi, comme pour les années précédentes, toutes les modifications de déclarations concernant un événement constaté en 2022 (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 2023 ce qui explique que les données chiffrées sont susceptibles d'évoluer d'une année sur l'autre et sont considérées comme consolidées au bout de 2 ans.

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

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

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

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

## IV. Bilan des déclarations d'AMP vigilance

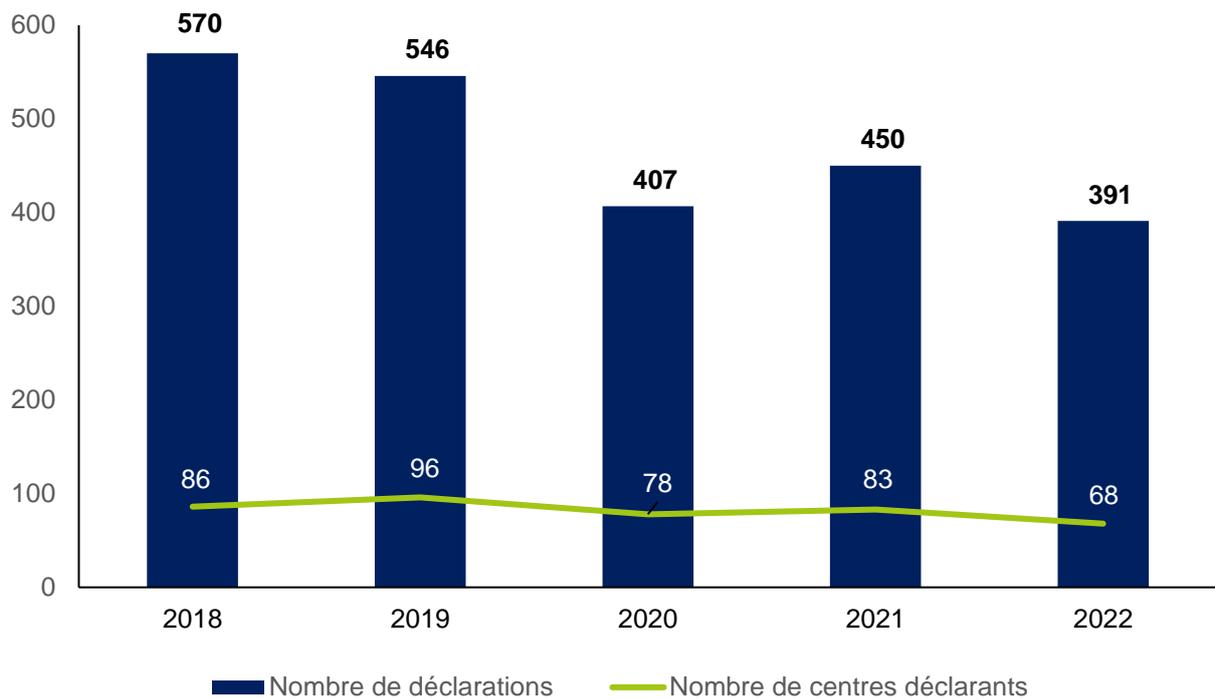
### IV.1 Données générales

#### IV.1.1 Evolution du nombre de déclarations

Entre le 1er janvier 2022 et le 31 décembre 2022, l'Agence de la biomédecine a reçu 391 déclarations<sup>b</sup> d'AMP vigilance provenant de 68 centres d'AMP (65 centres clinico-biologiques et 3 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 2018 à 2022**



La baisse du nombre de déclarations entre 2021 et 2022 s'explique en partie par la mise en place, depuis fin octobre 2020, d'une nouvelle méthodologie de gestion des déclarations des effets indésirables et plus précisément des syndromes d'hyperstimulation ovarienne (SHO) (cf. chapitre V3 Mise en place de la nouvelle gestion des syndromes d'hyperstimulation).

<sup>b</sup> La date de déclaration correspond à l'envoi de la partie A de la fiche de déclaration (déclaration immédiate).

### IV.1.2 L'AMP vigilance au sein des établissements

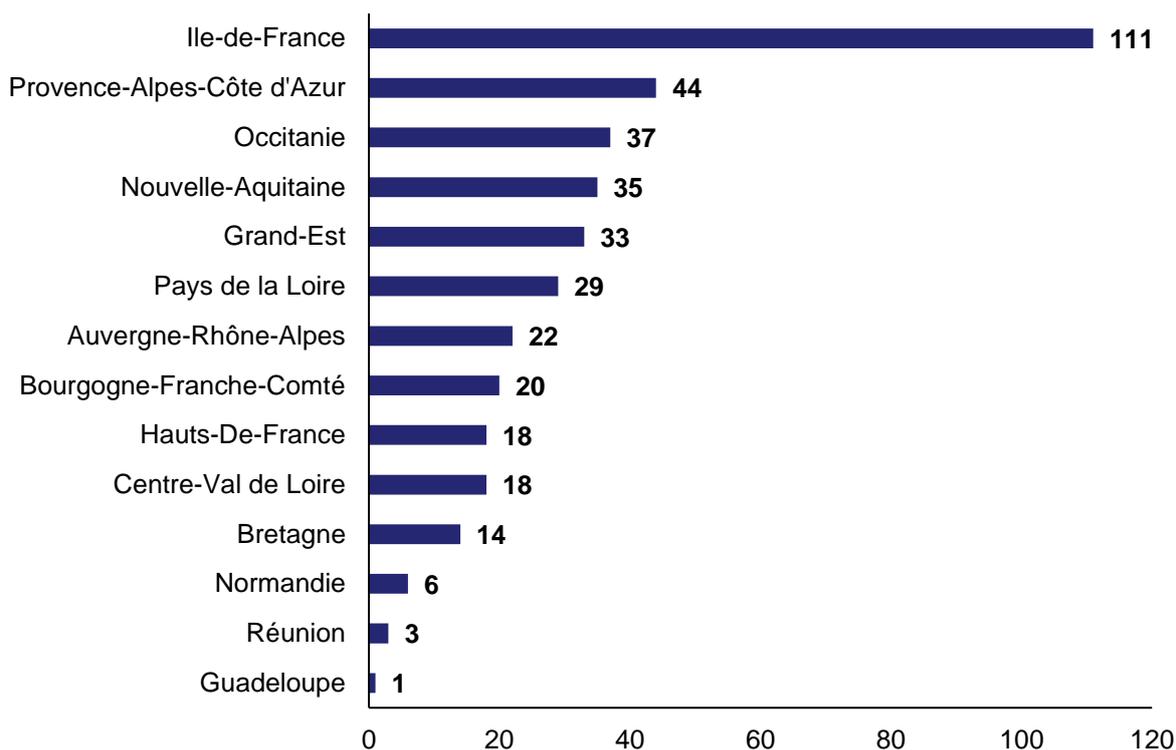
Le nombre de déclarations pour chaque centre d'AMP en 2022 est présenté en Annexe I.

Le nombre moyen de déclarations par centre en 2022 est de 5,8 et le nombre médian est de 4, les extrêmes allant de 1 à 22 déclarations.

En 2022, 40 centres clinico-biologiques n'ont pas effectué de déclaration en AMP vigilance, ce qui représente environ 38,1% des centres d'AMP.

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

**Figure AMPV2 Répartition des déclarations d'AMP vigilance par région (nouvelle région INSEE) en 2022**



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 2018 et 2022**

Année de la déclaration	Délai*				Total	
	<= 1 mois**	]1 mois - mois]	]6 mois 12 mois]	> 12 mois		
	%	%	%	%	N	%
2018	43.7%	40.2%	11.6%	4.6%	570	100.0%
2019	47.3%	41.9%	9.2%	1.6%	546	100.0%
2020	46.4%	37.8%	13.8%	2.0%	407	100.0%
2021	48.7%	36.0%	11.6%	3.8%	450	100.0%
2022	45.0%	39.9%	12.5%	2.6%	391	100.0%

\* 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 2022, 6 événements, considérés après évaluation par le Pôle sécurité-qualité comme « hors champ » ont été déclarés via l'application AMPVigie. Les déclarations sont considérées « hors champ » et requalifiées en ce sens quand l'événement déclaré ne correspond pas aux définitions telles que décrites dans le décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif aux dispositifs de biovigilance et de vigilance en assistance médicale à la procréation et qui sont reprises ci-dessous.

Ce nombre a diminué significativement par rapport à l'année dernière ; en effet, 25 déclarations avaient été requalifiées en « hors champ » en 2021.

Cette baisse s'explique en partie par une baisse importante des signalements liés au COVID, une seule déclaration fait état de ce type d'événements : une patiente appelle le centre pour indiquer que son mari est COVID + la veille d'un transfert.

#### 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, tissus germinaux ou embryons ou aux activités d'AMP**.

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

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

Les autres déclarations qui ont été évaluées comme « hors champ » sont les suivantes :

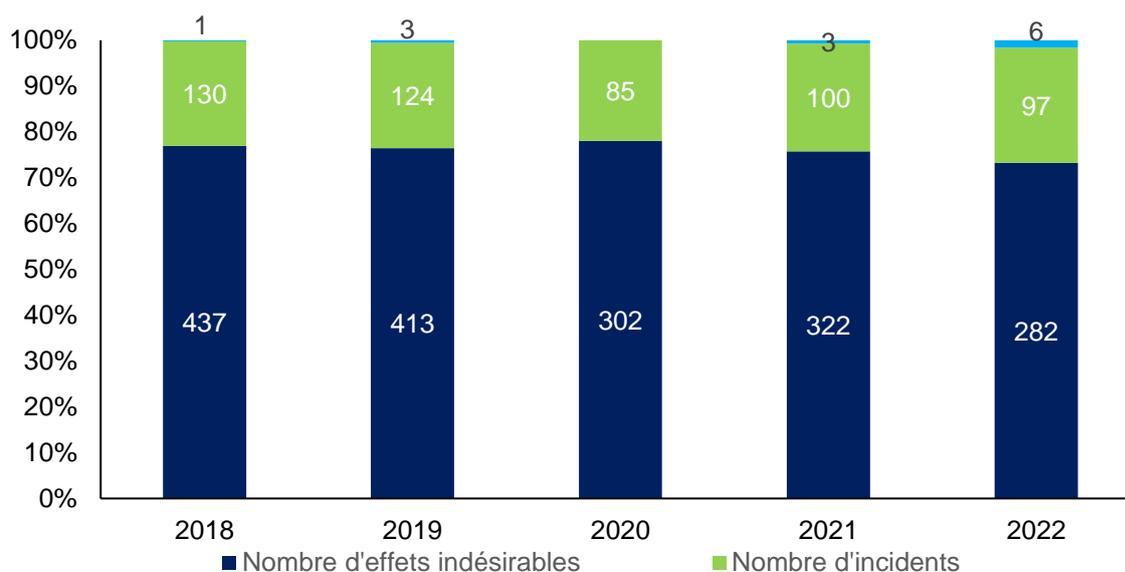
- Ponction blanche sans qu'aucune cause n'ait été retrouvée (pas d'erreur de traitement ni dans la posologie, ni dans l'administration). Toutes les ponctions blanches ne relèvent pas de l'AMP vigilance et ne doivent donc pas être systématiquement déclarées. Toutefois, si elles sont la résultante d'un incident et qu'il répond à la définition d'un incident d'AMP vigilance alors celui-ci doit être déclaré.
- Identification de donneurs de gamètes dans les suites de la réalisation par de jeunes adultes issus d'une AMP de tests généalogiques disponibles sur internet. Cette déclaration a été transmise à la direction Procréation, embryologie et génétique humaine (PEGH) pour information.
- Annulation au dernier moment d'un acte d'AMP suite à la demande de la patiente.
- Plainte déposée après la survenue d'un acte de malveillance au sein du centre clinico biologique. Une des alimentations a été stoppée ; à noter qu'elle n'était reliée à aucun dispositif en cours de fonctionnement.
- Sepsis sévère sur surinfection d'hydrosalpinx post hystéroscopie opératoire, ayant nécessité une hospitalisation. Cet examen a été pratiqué dans le cadre d'une prise en charge d'infertilité pour laquelle à terme une AMP était envisagée. Cependant sa survenue n'est pas corrélée directement à la prise en charge en AMP.

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

En 2022, l'Agence de la biomédecine a reçu 385 déclarations qui entrent dans le champ de l'AMP vigilance. Elles sont réparties en 282 déclarations d'effets indésirables, 97 déclarations d'incidents et 6 incidents et effets indésirables liés.

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

**Figure AMPV3 Evolution du nombre d'effets indésirables et d'incidents de 2018 à 2022**



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 des 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	2020			2021			2022
	Nombre de tentatives <sup>(a)</sup>	Nombre d'EI <sup>(b)</sup>	EI déclaré /1000 tentatives	Nombre de tentatives <sup>(a)</sup>	Nombre d'EI <sup>(b)</sup>	EI déclaré /1000 tentatives	Nombre d'EI <sup>(b)</sup>
<b>AMP</b>	<b>119 141</b>	<b>278</b>	<b>2,3</b>	<b>162 411</b>	<b>291</b>	<b>1,8</b>	<b>252</b>
Inséminations	35850	3	0,08	48172	6	0,1	3
Fécondations (FIV, ICSI)	45418	262	5,8	63410	284	4,5	241
TEC	37873	9	0,2	50829	1	0,01	7
Type AMP non renseigné		4			0		1
Activité	Nombre de patients	Nombre d'EI	EI déclaré /1000 patients	Nombre de patients	Nombre d'EI	EI déclaré /1000 patients	Nombre d'EI
<b>Préservation de la fertilité <sup>(b)</sup></b>	<b>8058</b>	<b>18</b>	<b>2,2</b>	<b>11584</b>	<b>22</b>	<b>1,9</b>	<b>29</b>
<b>Dons (gestion des donneurs)</b>	<b>624</b>	<b>2</b>	<b>3,2</b>	<b>1319</b>	<b>7</b>	<b>5,3</b>	<b>2</b>
Donneurs de gamètes	135	0	0	399	0	0	0
Donneuses de gamètes	489	2	4,1	920	7	7,6	2

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

<sup>(b)</sup> 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).

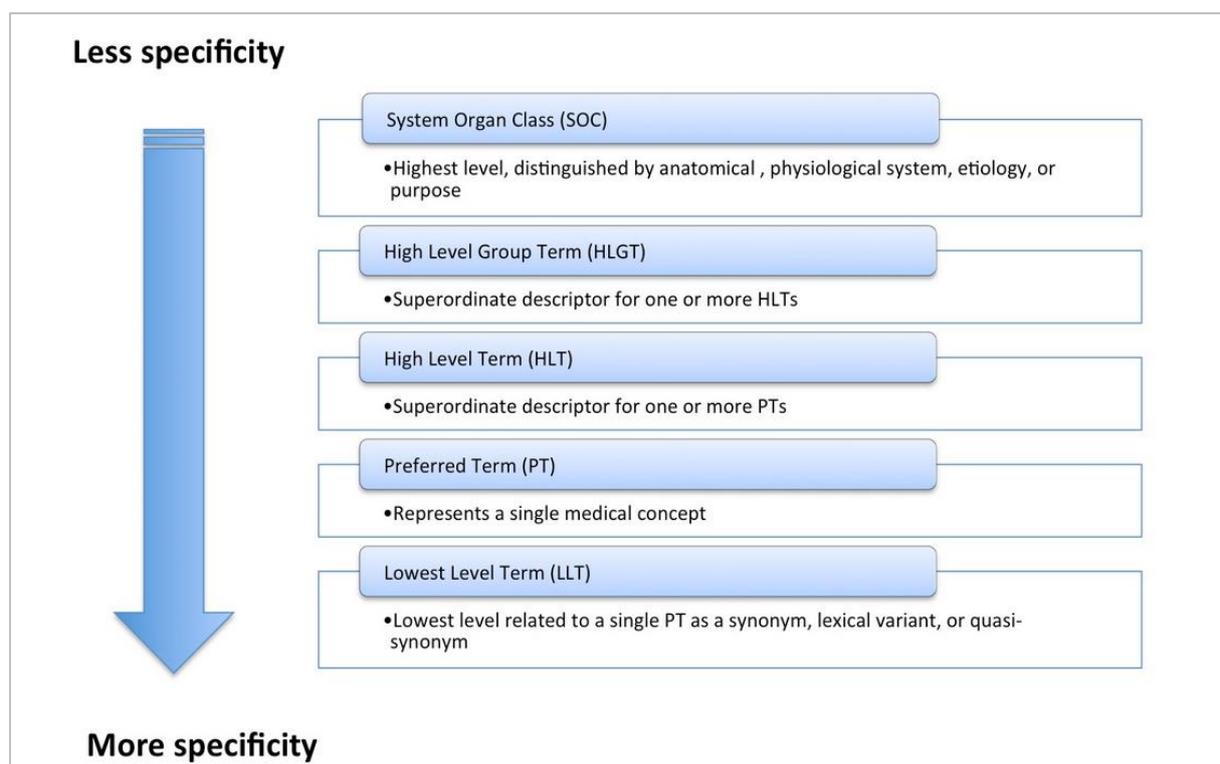
- Pour l'activité d'AMP, en moyenne au niveau national, si on rapporte le nombre d'effets indésirables déclarés à l'activité, on obtient un taux de survenue d'EI compris entre 1,8 et 2,3 EI selon les années pour 1000 tentatives d'AMP. Ce dernier est plus important pour l'activité de FIV/ICSI qui est 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 : 2,2 ‰ en 2020 et 1,9 ‰ en 2021.
- Concernant l'activité de don, on observe également un taux d'EI /1000 patients variable selon les années : 3,2 ‰ en 2020 et 5,3 ‰ en 2021. 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 2022 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

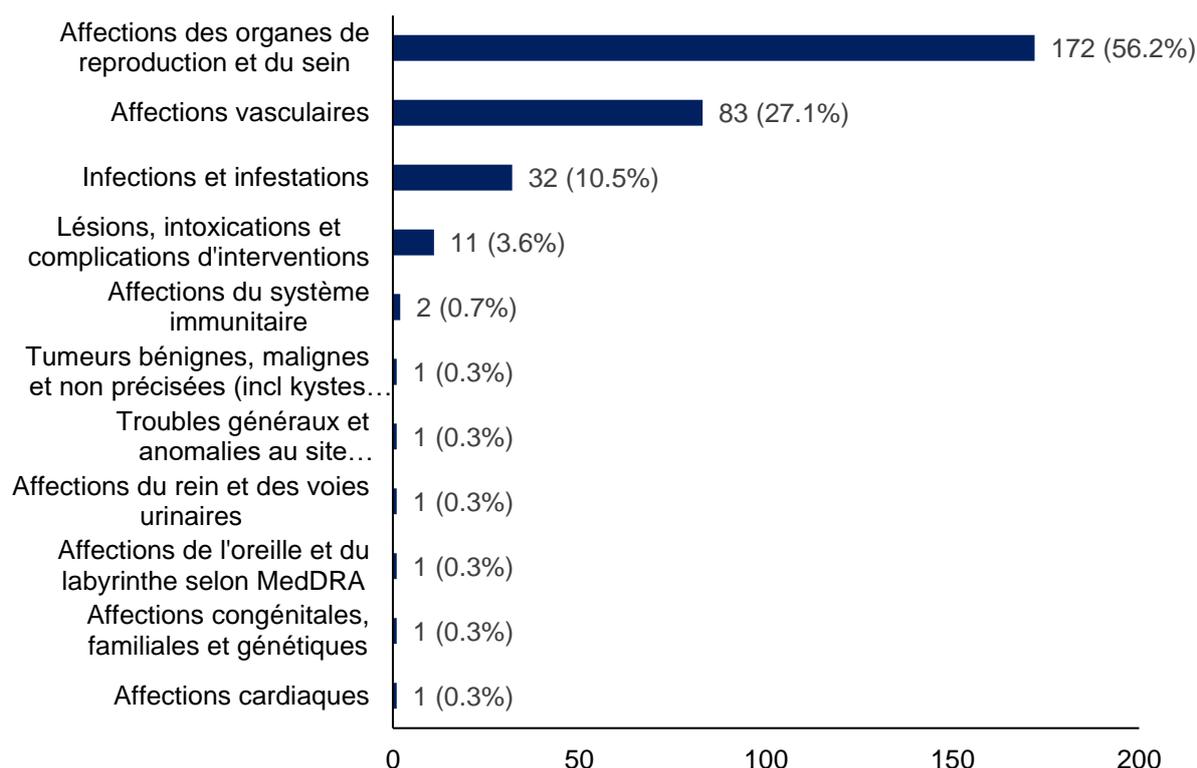
Pour une déclaration d'EI, il est possible de qualifier cet événement avec plus d'un PT ou LLT, le nombre d'EI présenté par la suite sera donc supérieur au nombre de déclarations d'EI. En 2022, 306 typologies ont été rapportées pour 288 déclarations d'EI.

En 2022, 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 56,2% des EI (hyperstimulations ovariennes et leurs conséquences).
- Les affections vasculaires qui représentent environ 27,1% des EI (hémopéritoines, thromboses...).
- Les infections qui représentent environ 10,5% des EI (abcès, pyosalpinx, pelvipéritonite...).

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

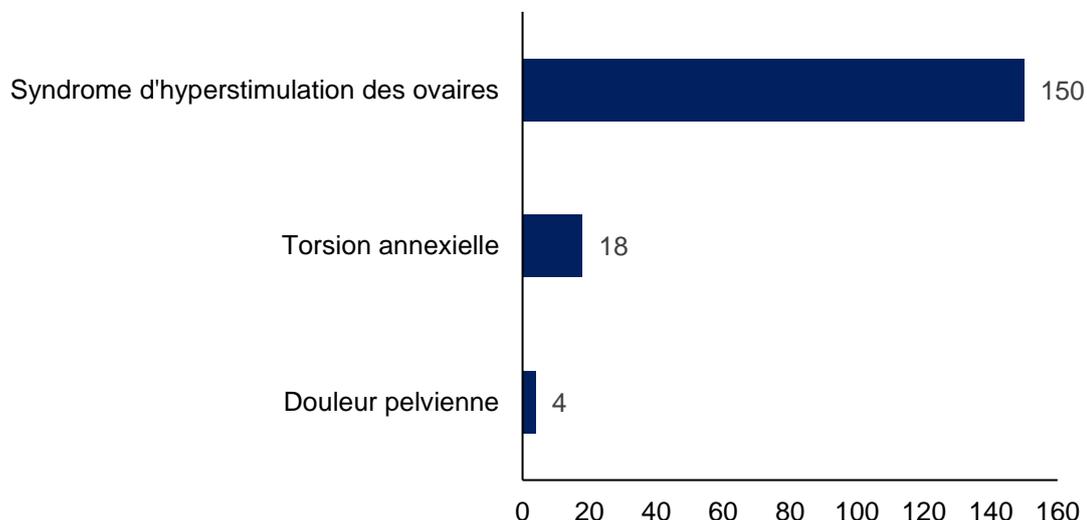
**Figure AMPV5 Répartition des effets indésirables en 2022 par system organ class (SOC) selon MedDRA**



#### 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 2022 est représentée ci-dessous.

**Figure AMPV6 Répartition des effets indésirables relatifs aux affections des organes de reproduction et du sein en 2022**

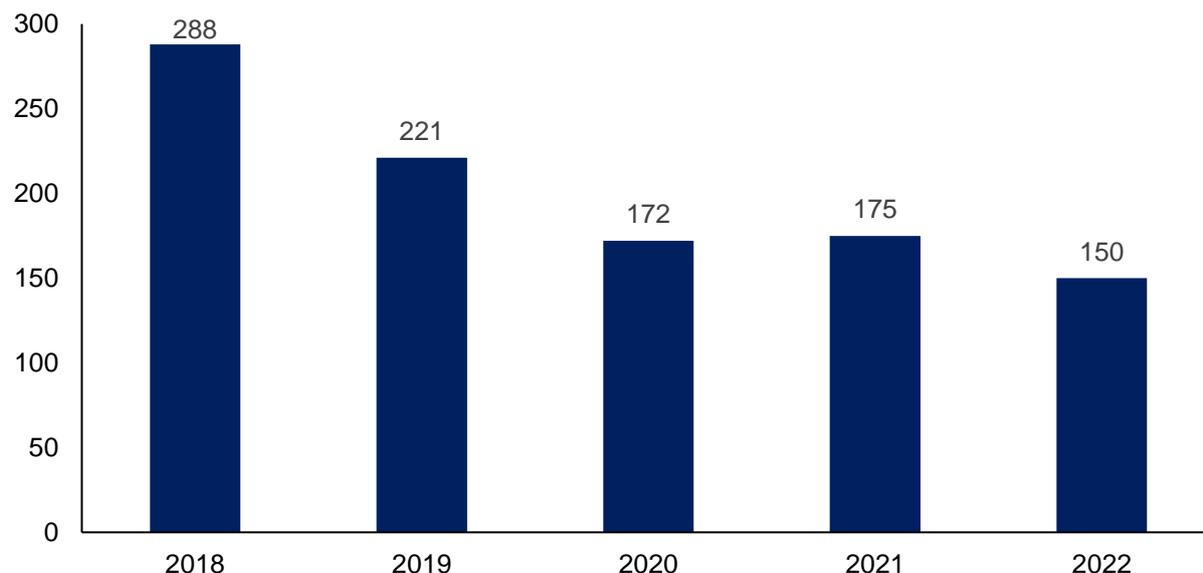


En 2022, environ 56,2% des déclarations d'effets indésirables concernent des complications relatives aux affections des organes de la reproduction et du sein (172/306). Il s'agit essentiellement des syndromes d'hyperstimulation ovarienne (SHO) et des torsions d'annexe qui représentent respectivement 87,2% et 10,5% des affections des organes de reproduction et respectivement 49% et 5,9% 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 syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévère (SHOS). Les documents relatifs à l'outil d'évaluation des pratiques professionnelles dans la prise en charge des SHOS sont disponibles sur le site de l'Agence : <https://www.agence-biomedecine.fr/AMPVigilance>. Cet outil a été mis en place afin d'améliorer la prévention de la survenue des SHOS et permettre de mieux identifier les risques de survenue par une analyse structurée des données de chaque centre.

De 2020 à 2022, l'Agence de la biomédecine a mis en place progressivement une surveillance des SHO dans le Système National des Données de Santé (SNDS) et a demandé aux centres d'AMP de ne déclarer que certains type d'HSO dans AMP Vigie (cf. chapitre V.3 Mise en place de la nouvelle gestion des syndromes d'hyperstimulation).

**Figure AMPV7 Evolution des déclarations effet indésirable « syndrome d'hyperstimulation ovarienne » de 2018 à 2022**



Sur les cinq dernières années, les syndromes d'hyperstimulation ovarienne représentent en moyenne  $201 \pm 55$  déclarations par an. A partir de 2019, on observe une diminution de ce nombre d'HOS. En 2018, les HOS représentaient 66% des effets indésirables déclarés alors qu'en 2022, ils représentaient 49% des effets indésirables déclarés. Cette tendance est la conséquence de plusieurs causes. Elle peut être la résultante des mesures de prévention mises en place par les centres d'AMP (traitement antagoniste, Freeze-all...) ; il semble également que les centres considèrent ce type d'événement comme un événement attendu et que de ce fait les déclarent moins. Enfin, de nouvelles modalités de gestion de ces événements qui instaurent un filtrage dans les SHO à déclarer ont été mises en place depuis fin 2020.

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

**Hyperstimulation ovarienne modérée**

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

**Hyperstimulation ovarienne sévère**

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

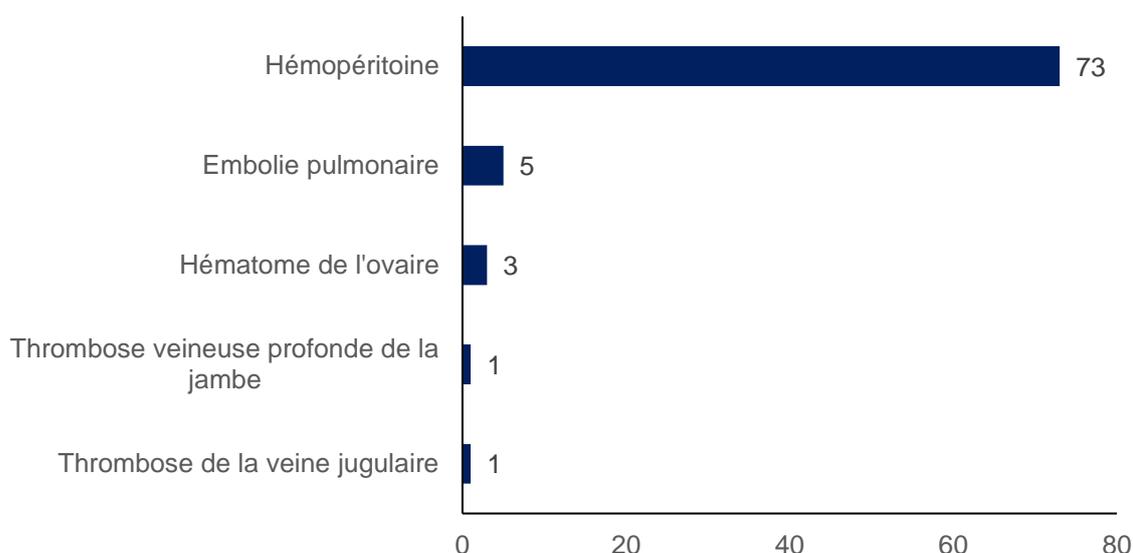
**Autres complications de l'hyperstimulation ovarienne**

- Thrombose
- Torsion d'annexe

#### **IV.2.3.2 Répartition des effets indésirables relatifs aux affections vasculaires**

La répartition des effets indésirables relatifs aux affections vasculaires en 2022 est représentée ci-dessous.

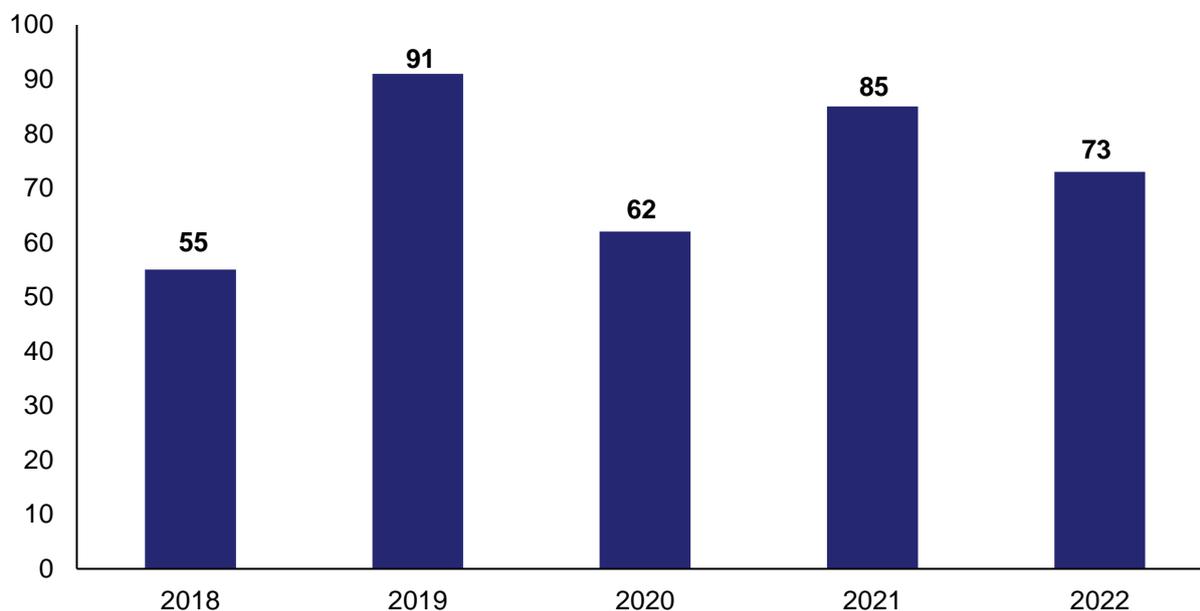
**Figure AMPV8 Répartition des effets indésirables relatifs aux affections vasculaires en 2022**



En 2022, les affections vasculaires représentent 27,1% (83 cas) des effets indésirables déclarés. Les hémopéritoines post-ponction ovarienne représentent tous les ans une part importante des déclarations d'effets indésirables. Ces hémopéritoines représentent 88% des affections vasculaires déclarées et 23,9% 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 (cf. chapitre V.2 Hémopéritoines).

**Figure AMPV9 Evolution des déclarations effet indésirable « hémopéritoine » de 2018 à 2022**



Sur les cinq dernières années, les hémopéritoines représentent en moyenne  $73 \pm 15$  déclarations par an. Depuis 2019, les hémopéritoines représentent entre 20% et 25% des effets indésirables déclarés.

### Thromboses artérielles et veineuses

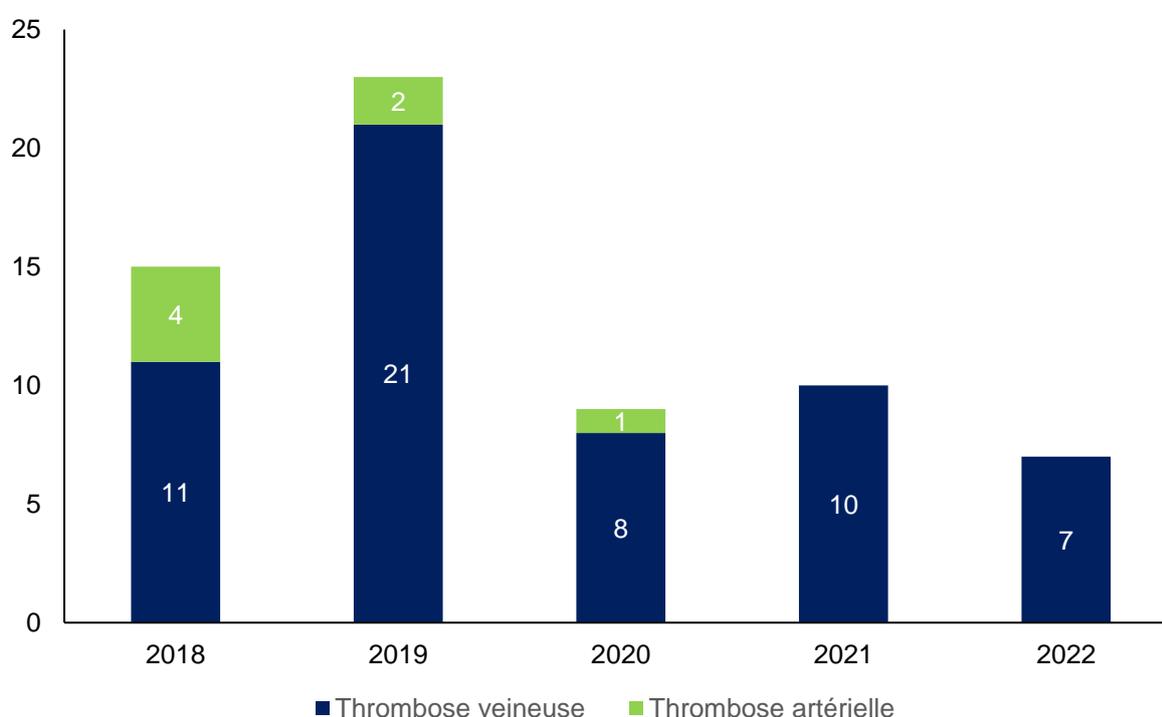
L'Agence de la biomédecine, sur la base des accidents thromboemboliques rapportés dans le dispositif d'AMP vigilance, a considéré dès 2011 qu'il était opportun de faire un point des connaissances des

facteurs de risque de survenue de ces événements liés aux procédures d'AMP et liés aux patientes. Il n'existait pas alors de recommandations. Dans ce contexte, l'Agence de la biomédecine a décidé en septembre 2010 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. A ce jour, elles sont en cours d'actualisation (cf. chapitre V.5 Mise à jour des recommandations thromboses et AMP).

En 2022, les accidents thrombo-emboliques représentent encore 8,4% (7/83) des affections vasculaires et 2,3% des effets indésirables déclarés. Parmi ces thromboses, il s'agit uniquement de thromboses veineuses (n=7) et plus particulièrement d'embolies pulmonaires (5/7).

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

**Figure AMPV10 Evolution des événements thrombotiques artériels et veineux de 2018 à 2022**



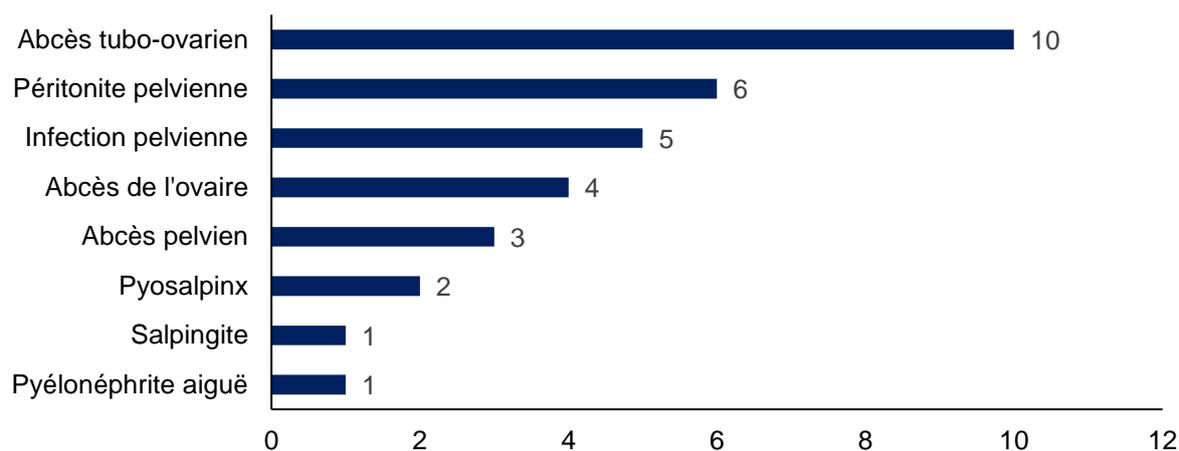
Sur les cinq dernières années, les événements thrombo-emboliques représentent en moyenne  $13 \pm 6$  déclarations par an. A l'exception de l'année 2019, où on a observé une augmentation de 50% de ces déclarations, leur nombre est stable sur les autres années et se situe autour d'une dizaine de déclarations par année. Depuis 2019, les événements thrombo-emboliques représentent entre 2% et 3% des effets indésirables déclarés.

Le plus souvent, on observe des thromboses veineuses. Les deux dernières années, nous n'avons reçu aucune déclaration de thrombose artérielle.

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

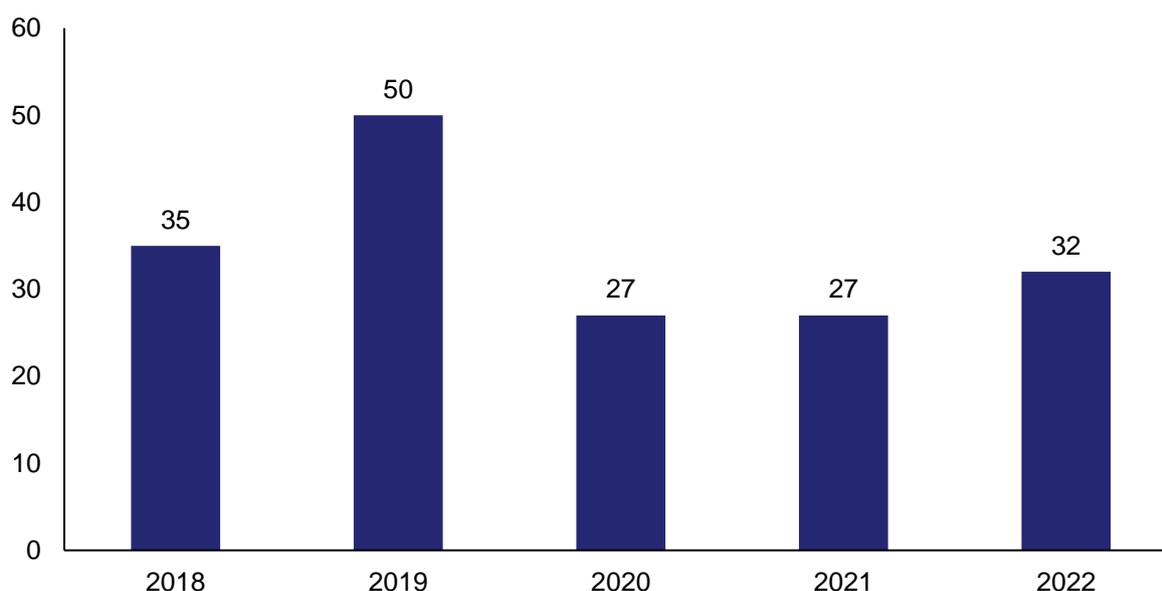
La répartition des effets indésirables relatifs aux infections et infestations en 2022 est représentée ci-dessous.

**Figure AMPV11 Répartition des effets indésirables relatifs aux infections et infestations en 2022**



En 2022, environ 10,5% des déclarations d'effets indésirables concernent des complications relatives aux infections et aux infestations (32/306). Ces événements infectieux au décours de ponctions folliculaires concernent principalement des infections liées aux organes de reproduction et notamment des abcès. Parmi ces 32 infections, 5 infections sont survenues en post-TEC, une est survenue chez une patiente prise en charge en préservation de la fertilité et une est survenue après insémination.

**Figure AMPV12 Evolution des événements infectieux de 2018 à 2022**



Sur les cinq dernières années, les infections représentent en moyenne  $34 \pm 9$  déclarations par an. A l'exception de 2019 où on a observé une augmentation de 43% de ces déclarations par rapport à l'année précédente, pour les années suivantes, ce nombre est stable ; les infections représentent entre 7% et 11% des effets indésirables déclarés.

#### **IV.2.3.4 Autres effets indésirables**

La répartition des effets indésirables relatifs aux autres SOC's en 2022 (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 2022 (toutes personnes concernées)**

MedDRA_SOC	MedDRA_PT_LLT	Nombre de déclarations
Affections cardiaques	Tachycardie supraventriculaire	1
Affections congénitales, familiales et génétiques	Malformations congénitales	1
Affections de l'oreille et du labyrinthe selon MedDRA	Syndrome vestibulaire aigu	1
Affections du rein et des voies urinaires	Compression urétérale	1
Affections du système immunitaire	Choc anaphylactique	1
	Urticaire	1
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Anesthésie au site de perfusion	1
	Lésion à la vessie	10
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Retard du développement	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Leucémie aiguë myéloblastique	1

Depuis quelques années, le nombre de déclarations relatives à une lésion vésicale augmente passant de 3 en 2019 à 10 en 2022.

#### IV.2.4 Evénements donneur/donneuse

Parmi les 306 effets indésirables, 2 déclarations concernaient les donneuses. En 2022, il n'y a eu aucune déclaration concernant les donneurs de spermatozoïdes.

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

MedDRA_SOC	MedDRA_PT_LLT	Nombre de déclarations
Affections des organes de reproduction et du sein	Syndrome d'hyperstimulation des ovaires	1
Affections vasculaires	Hémopéritoine	1

Pour ces deux événements la gravité a été coté à G3 et l'hospitalisation assez courte (1 et 5 jours).

#### 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, 3 déclarations ont été enregistrées. Les pédiatres et les médecins généralistes qui sont le plus souvent les médecins de première intention de ces patients ne connaissent pas forcément le circuit d'AMP vigilance.

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

MedDRA_SOC	MedDRA_PT_LLT	Nombre de déclarations
Affections congénitales, familiales et génétiques	Malformations congénitales	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Retard du développement	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Leucémie aiguë myéloblastique	1

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

En parallèle, pour sensibiliser les professionnels sur cette thématique, une formation en e-learning sur l'AMP vigilance est en cours d'élaboration et sera mise à disposition des professionnels en 2023 (cf.

chapitre V.7) en partenariat avec le pôle de formation des professionnels de santé de l'Agence de la biomédecine. Elle comprend deux parcours selon le profil du participant : CLA et professionnels de santé non CLA (pédiatre, généraliste, ...).

#### IV.2.6 Gravité et conséquences

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

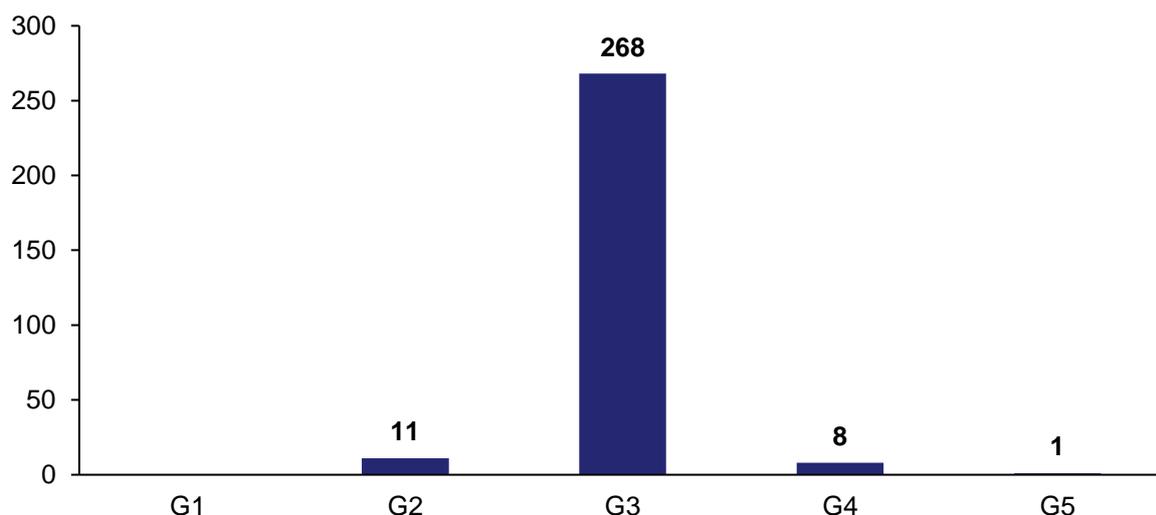
Il existe 5 niveaux de gravité allant de G1 à G5 dont les définitions sont explicitées dans le tableau ci-dessous.

	<b>Classe de gravité</b>	<b>Intitulé de la classe</b>	<b>Nature des conséquences</b>
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 2022 est présentée sur la figure ci-dessous.

**Figure AMPV13 Nombre de déclarations par niveau de gravité (G1 à G5) en 2022**



En 2022, les effets indésirables graves (gravité G3 et au-delà) représentent 96,2% (n= 277) déclarations d'effets indésirables. Cette proportion importante d'effets indésirables graves est directement liée au nombre de SHO et d'hémopéritoïnes avec hospitalisation qui sont déclarées et cotées avec une gravité G3.

Comme indiqué sur la figure AMPV13, un de ces événements a entraîné le décès de la patiente concernée. Il s'agit de la survenue d'un choc anaphylactique à l'induction anesthésique au bloc opératoire prévue pour la ponction ovocytaire. La patiente avait des antécédents d'allergie à certains antibiotiques mais avait déjà bénéficié d'autres interventions chirurgicales qui s'étaient déroulées sans problème particulier. Un signalement conjoint a été effectué auprès de l'ARS et une RMM a été mise en place pendant laquelle des mesures correctives ont été identifiées.

La fréquence des déclarations d'effets indésirables avec hospitalisation en 2022 est reportée ci-dessous.

**Tableau AMPV7 Nombre d'hospitalisations pour effets indésirables (2022)**

Conséquences	Nombre de déclarations
Hospitalisation sans mise en jeu du pronostic vital	242
Hospitalisation et mise en jeu du pronostic vital	19
Hospitalisation et mise en jeu du pronostic vital non connue	10
Aucune hospitalisation	14
Données d'hospitalisation non renseignées	3
<b>Total (événements chez le patient)</b>	<b>288</b>

On constate que 94,1% des EI déclarés ont entraîné une hospitalisation. Parmi les EI ayant nécessité une hospitalisation, environ 7% (19/271) 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-après.

**Tableau AMPV8 Durée d'hospitalisation (jours) selon le type d'effet indésirable en 2022**

PT LLT	N*	Moyenne	Écart-type	Médiane
ND	1	3.0	0	3
Abcès de l'ovaire	4	6.7	4.0	6
Abcès pelvien	2	4.0	1.4	4
Abcès tubo-ovarien	9	5.3	1.9	5
Choc anaphylactique	1	1.0	0	1
Douleur pelvienne	4	2.8	1.0	2.5
Embolie pulmonaire	4	6.8	3.0	6
Hématome de l'ovaire	3	3.0	0.0	3
Hémopéritoine	69	2.4	1.3	2
Infection pelvienne	5	2.6	0.9	2
Lésion à la vessie	8	2.6	1.4	2
Malformations congénitales	1	0	0	0
Pyosalpinx	2	8.0	2.8	8
Pyélonéphrite aiguë	1	3.0	0	3
Péritonite pelvienne	4	5.8	1.9	6.5
Salpingite	1	3.0	0	3
Syndrome d'hyperstimulation des ovaires	132	5.5	3.6	4
Tachycardie supraventriculaire	1	2.0	0	2
Thrombose de la veine jugulaire	1	11.0	0	11
Torsion annexielle	18	1.9	1.1	2
<b>Total</b>	<b>271</b>	<b>4.2</b>	<b>1.9</b>	<b>3</b>

\* Nombre d'effets indésirables avec hospitalisation

Le nombre total de jours d'hospitalisation de l'ensemble des EI déclarés représente 1097 jours.

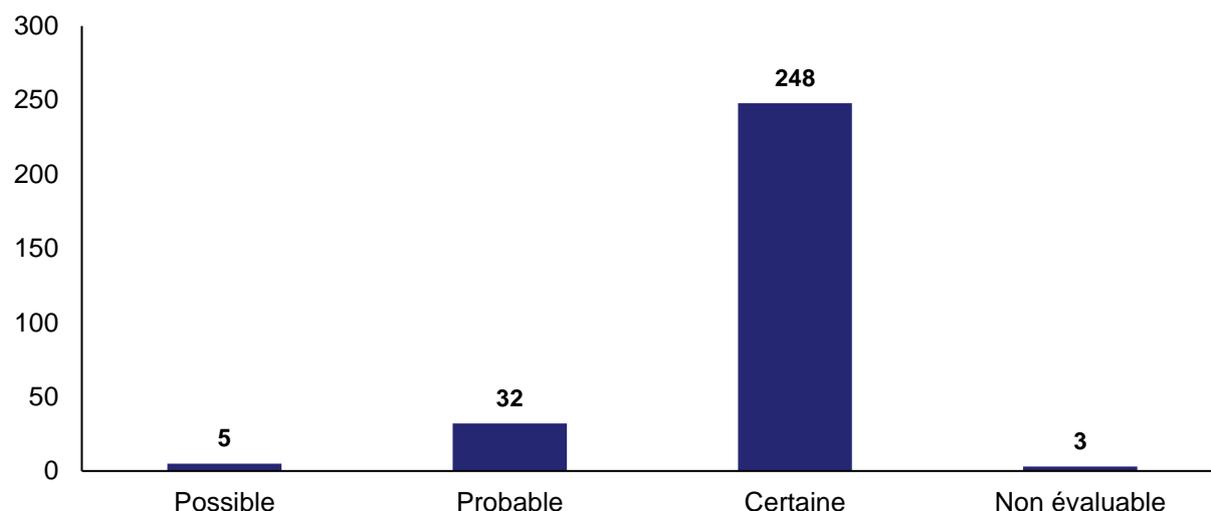
Pour l'ensemble des effets indésirables avec hospitalisation, la durée moyenne du séjour a été de 4,2 jours avec une médiane à 3 jours. En 2022, les durées moyennes d'hospitalisation les plus longues s'observent pour les complications infectieuses (abcès, péritonite pelvienne, pyélonéphrite, infection 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-après.

**Figure AMPV14 Répartition des effets indésirables selon le niveau d'imputabilité lié aux activités d'AMP en 2022**



L'imputabilité des effets indésirables déclarés a été évaluée le plus souvent comme certaine (86,1%) 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 3 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'événement (cf. chapitre IV.2.5).

#### IV.2.8 Actions entreprises par les centres

En 2022, 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 2022**

Indicateurs	N
Mesures concernant le(s) patient(s) / couple(s)	84
Mesures concernant l'équipement - le matériel	12
Mesures concernant le système d'information	6
Mesures concernant le personnel	24
Mesures organisationnelles concernant le processus d'AMP	30
<b>Total</b>	<b>156</b>
<b>Nombre de centres</b>	<b>42</b>
<b>Nombre de déclarations</b>	<b>120</b>

Des mesures correctives ont été mises en place par 42 centres d'AMP sur les 65 centres ayant déclaré un effet indésirable, ce qui représente 65% (42/65) des centres. Il s'agissait, dans 70% (84/120) 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 20% des déclarations, les centres ont mis en place des mesures concernant le personnel et dans 25% 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 2022, 12,5% des déclarations d'effets indésirables (36/288), 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 2022**

Transmission à une autre vigilance	N
Pharmacovigilance	33
Matéiovigilance	2
Autres	1
Total	36
Nombre de centres	7
Nombre de déclarations	36

## IV.3 Incidents

### IV.3.1 Chiffres clés

Parmi les 391 déclarations d'événements indésirables, l'Agence de la biomédecine a reçu 103 déclarations d'incidents, cela représente environ 26,8% 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

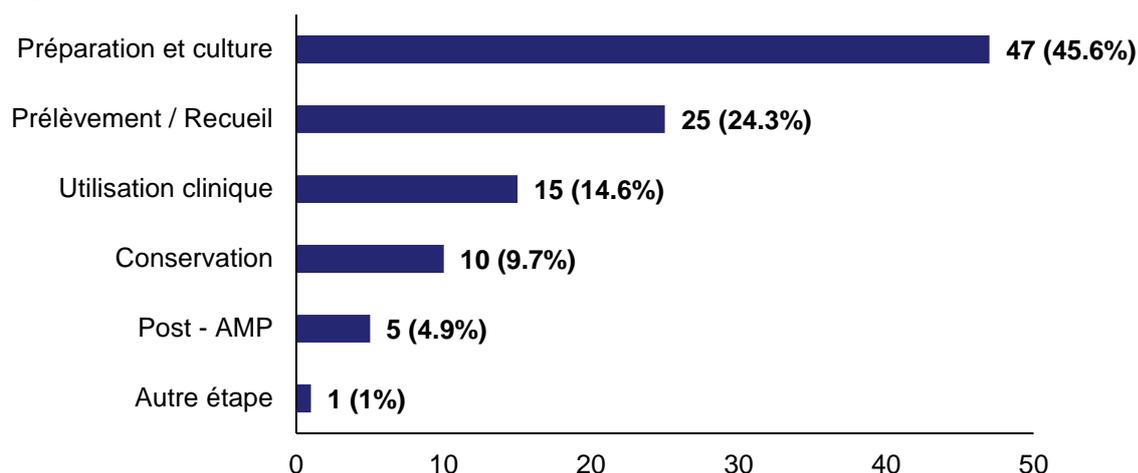
En 2017, un nouveau thesaurus a été élaboré en se basant sur les étapes de survenue de l'incident (cf. Annexe III). L'objectif de cette classification est de permettre d'identifier l'étape la plus en amont dans le processus ayant fait l'objet d'une défaillance et de cibler le plus précisément possible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

Ce thesaurus est constitué de 7 étapes :

- 1/ Etape du prélèvement : étape allant de la prise en charge du couple/patient/donneur jusqu'au transport des gamètes et tissus germinaux vers le laboratoire.
- 2/ Etape de préparation et de culture des gamètes, embryons et tissus germinaux.
- 3/ Etape de conservation : étape allant de la conservation au transport des gamètes, embryons ou tissus germinaux congelés.
- 4/ Etape de l'utilisation clinique des gamètes, embryons, tissus germinaux (frais ou décongelés) : préparation clinique, mise à disposition, acte d'AMP (insémination, transfert...).
- 5/ Etape post-AMP.
- 6/ Autre étape.
- 7/ Non connue / Ne sait pas : l'étape de survenue de l'incident n'a pas pu être identifiée.

La répartition des incidents par étapes du processus est représentée ci-après.

**Figure AMPV15 Répartition des incidents par étape de survenue (2022)**



L'analyse par étape montre que les 3 processus qui apparaissent comme les plus à risques d'incidents sont la préparation et la culture (45,6%), le prélèvement / le recueil (24,3%) et l'utilisation clinique des gamètes et embryons (14,6%).

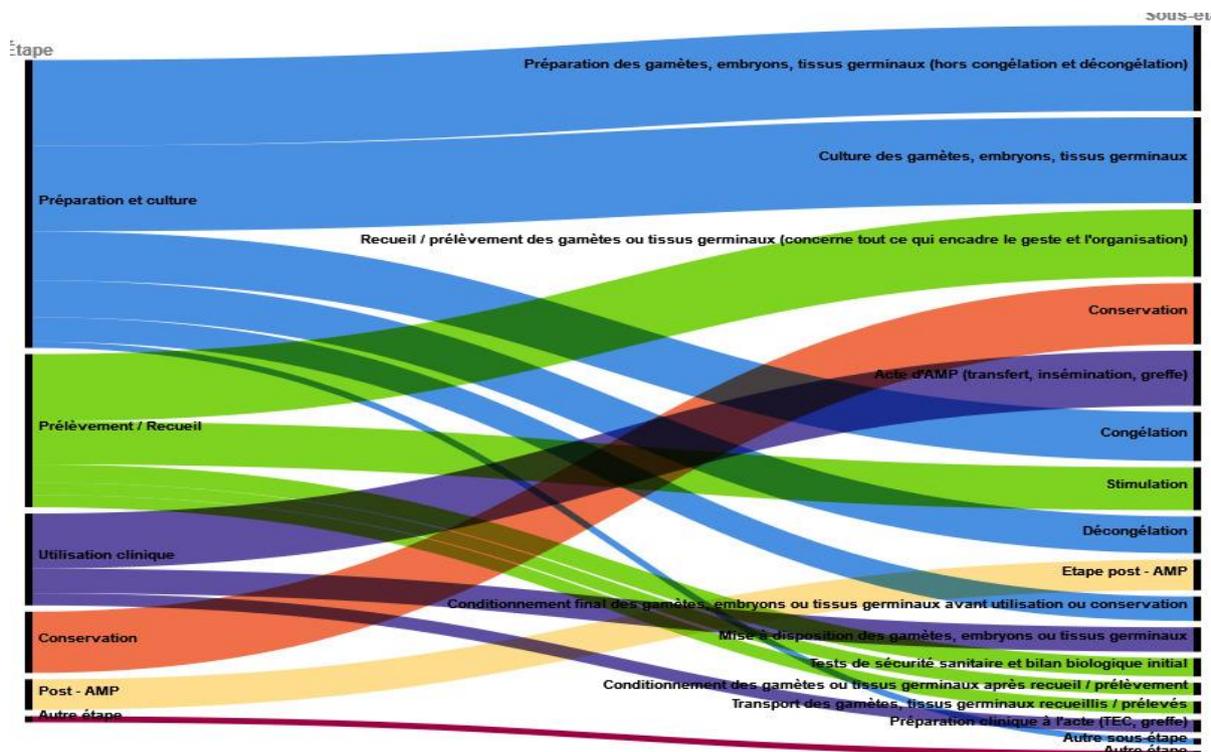
Une analyse plus détaillée de ces incidents est présentée dans le chapitre suivant.

### 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,
- Le recueil / prélèvement des gamètes ou tissus germinaux.

#### IV.3.4 Répartition des incidents par cause

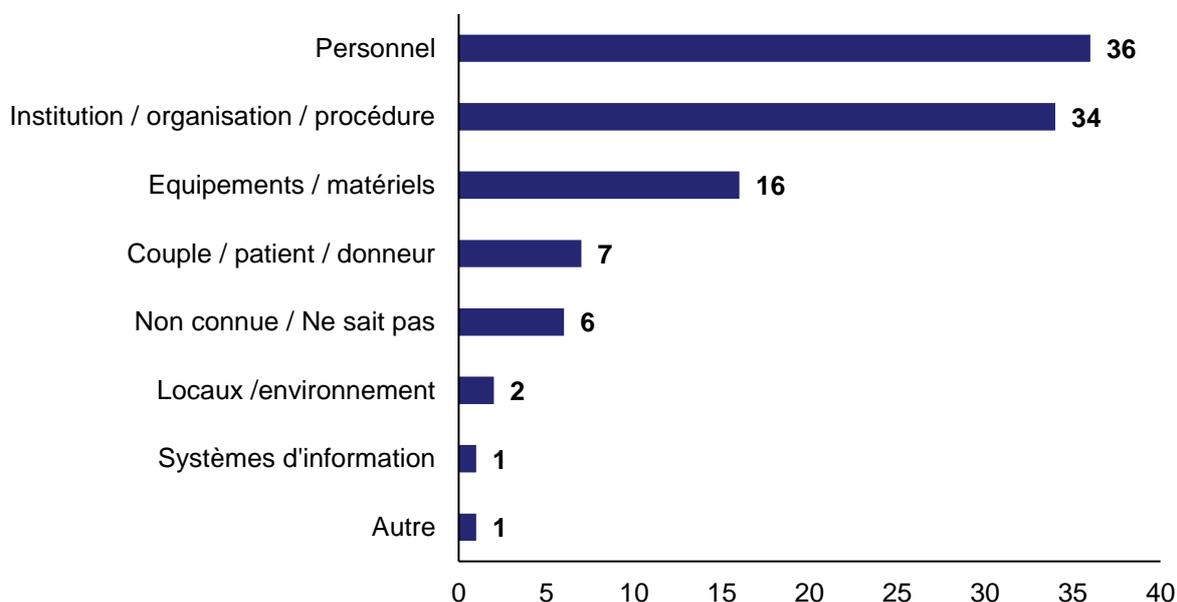
Un thesaurus des causes a été mis en place en 2017. Nous avons identifié 6 causes possibles à l'origine des incidents :

- 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 2022 selon la cause principale de survenue est représentée ci-dessous.

**Figure AMPV17 Répartition des incidents selon la cause principale de survenue (2022)**



On constate que ces incidents sont principalement reliés à un facteur organisationnel (33%), à des incidents relatifs à l'humain (maladresse, difficulté ou erreur liée à la gestuelle technique) (35%) ou à l'équipement / matériel (15,5%).

### 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 2022 selon la thématique est représentée ci-dessous.

**Tableau AMPV11 Répartition des incidents déclarés en 2022 selon la thématique**

Thématique	Nombre de déclarations
Incidents de manipulation hors chutes	20
Contamination(s) des cultures	17
Chute(s) matériel	11
Anomalie(s) lors du process d'identification	10
Autres	8
Défaut(s) organisationnel(s) de l'acte d'AMP	7
Incidents liés à l'utilisation de matériel défectueux (hors incubateurs et cuves)	7
Anomalie(s) lors du stockage des paillettes	6
Non-respect des consignes de prescription	6
Erreur(s) dans le traitement hormonal - prescription/ administration/prise	3
Découverte(s) a posteriori d'exams biologiques anormaux	2
Non disponibilité des tests de sécurité sanitaire	2
Incident(s) relatif(s) aux incubateurs	1
Information post-don	1
Perturbation(s) environnementale(s)	1
Utilisation inappropriée d'un produit	1
Total	103

En 2022, les 3 types d'incidents les plus fréquents sont :

- Incident(s) de manipulation, hors chutes (19,4%) ;
- Contamination des cultures (16,5%) ;
- Chute(s) de matériel (10,7%).

Pour l'année 2022, les incidents les plus fréquents appartiennent à la catégorie « Incident(s) de manipulation, hors chutes ». Il s'agit le plus souvent d'incident à type de maladresse lors de la préparation des gamètes ou des embryons, d'oublis de certaines manipulations (ajout d'huile, par exemple, ...) de difficultés d'utilisation de matériel. Comme pour la catégorie « Chute de matériel », la première cause identifiée est imputée au 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.

Concernant la catégorie « Contamination des cultures », qui représente la 2<sup>ème</sup> typologie la plus fréquente en 2022, la cause initiale identifiée est le plus souvent le patient ou la patiente. Pour ces cas-là, l'étape de survenue est alors souvent l'étape de prélèvement. Pour les autres déclarations, la cause n'a soit pas été retrouvée soit est le fait d'une problématique de procédures.

Concernant la catégorie « Anomalies lors du process d'identification », les déclarations sont discrètement en baisse en 2022 par rapport à 2021 mais relève de la 4<sup>ème</sup> typologie la plus fréquente des incidents déclarés cette année (n=10). Trois de ces incidents ont conduit à des erreurs d'attribution. Les étapes de survenue sont variées : lors du recueil, lors de la mise à disposition des gamètes, lors du conditionnement initial, lors de la préparation, lors de la décongélation, lors du conditionnement avant transfert. La cause

principale et la seconde cause ne relèvent que de 2 typologies : le non-respect des procédures et les erreurs humaines (« personnel »).

Concernant la catégorie « Défaut(s) organisationnel(s) de l'acte d'AMP », il s'agit par exemple de déclarations faisant état de la survenue d'incidents à type de retard, d'inversion de passage au bloc ou toute autre étape d'une AMP en cours ou encore d'incidents lors du processus de destruction des paillettes. En 2022, 7 déclarations relèvent de cette catégorie.

Concernant la catégorie « Incidents liés à l'utilisation de matériel défectueux (hors incubateurs et cuves) », en 2022, 7 déclarations relèvent de cette catégorie. Elles ont concerné soit un matériel (une paillette endommagée, une pompe d'aspiration...), soit un lot (boîtes de culture, ...), soit un logiciel....

Concernant la catégorie « Anomalie lors du stockage des paillettes », en 2022, 6 déclarations relèvent de cette catégorie. Il s'agit par exemple de paillettes cassées ou de paillettes non retrouvées dans la cuve.

Concernant la catégorie « Non-respect des consignes de prescription », il s'agit par exemple d'incidents concernant le choix de l'embryon à congeler ou à transférer, le nombre d'embryons à transférer, le nombre d'embryons à décongeler, une erreur de technique lors de la procédure d'AMP... En 2022, 6 déclarations relèvent de cette catégorie.

Concernant la catégorie « Erreur(s) dans le traitement hormonal - prescription/ administration/prise », il s'agit par exemple de déclarations faisant état de la survenue d'erreur dans le jour ou l'heure du déclenchement, la dose de stimulation, la retranscription de l'ordonnance. En 2022, 3 déclarations seulement relèvent de cette catégorie. Ce type d'événement est souvent à l'origine de ponctions blanches. A noter que celles-ci ne doivent pas être systématiquement déclarées. Toutefois, si elles sont la résultante d'un incident et qu'il répond à la définition d'un incident d'AMP vigilance alors celui-ci doit être déclaré.

Pour les autres catégories, le nombre d'événements survenus est bas ( $\leq 2$ ). Il s'agit par exemple, pour la catégorie « Découverte(s) a posteriori d'examens biologiques anormaux », de la constatation de résultats hépatite B positifs et non connus comme tels, découverts a posteriori d'une insémination. Pour la catégorie « Incident(s) relatif(s) aux incubateurs », il a été déclaré la fuite de gaz d'un incubateur au niveau d'une chambre et qui a entraîné la lyse des ovocytes pour 2 patientes. Pour la catégorie « Perturbation(s) environnementale(s) », il a été déclaré une altération de fécondation constatée sur une journée et dont l'origine est une augmentation de la température au-dessus des postes de travail due à un dysfonctionnement des hottes. Pour la catégorie « Utilisation inappropriée d'un produit », il s'agit de l'utilisation d'un contenant inapproprié pour la conservation de biopsies testiculaires.

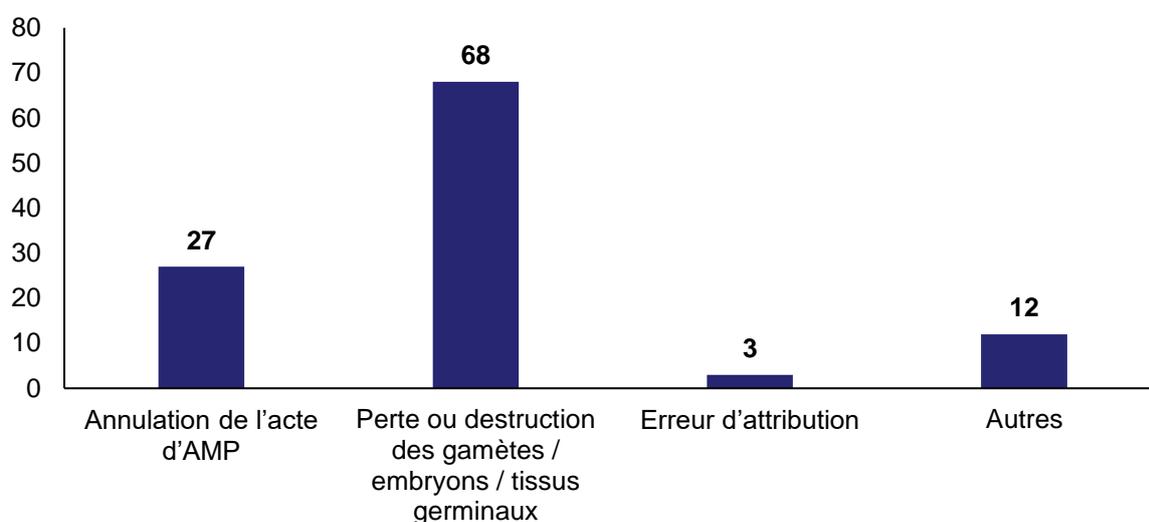
Pour la catégorie « Information post-don », il s'agit de la découverte d'une polymalformation chez le fœtus entraînant une IMG dans le cadre d'une procédure d'AMP avec don d'ovocyte.

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

### IV.3.6 Conséquences

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

**Figure AMPV18 Conséquences des incidents en 2022**



En 2022, 26,2% des incidents ont entraîné l'annulation d'un acte d'AMP et 66% ont entraîné une perte des gamètes, embryons ou tissus germinaux ; 3 erreurs d'attribution avérées (insémination du sperme du mauvais conjoint ou transfert du mauvais embryon chez la patiente) ont été déclarées cette année.

Les erreurs d'attribution survenus en 2022 ont concerné des transferts d'embryon, un transfert frais et un transfert congelé.

Pour un cas, l'erreur princeps est survenue au moment de la sortie de la feuille de paillasse du couple ; pour l'autre cas, l'erreur est survenue au moment de la récupération de la boîte de culture. Ces 2 événements ont fait l'objet d'une RMM et des mesures correctives ont été identifiées.

Les incidents d'identitovigilance de 2022 feront l'objet d'une newsletter dédiée de l'Agence de la biomédecine.

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

- Renforcement des mesures barrières dans les bonnes pratiques en AMP (ex : la déclinaison de l'identité par le patient ou le double contrôle) – 2017.
- Elaboration d'une cartographie des risques sur l'identitovigilance – 2018/2019.
- Fiche de retour d'expérience : diagramme des causes, barrières de prévention, récupération, atténuation (2012) – Mise à jour 2019.
- Formation e-learning avec exemples d'identitovigilance (prévue en 2023).
- Développement des mesures barrières lors de la révision des bonnes pratiques en AMP, en cours en 2022.

Ces actions seront poursuivies en 2023 et une formation spécialement dédiée est en cours d'élaboration.

Le retentissement de ces pertes est représenté ci-après.

**Figure AMPV19 Perte de gamètes, embryons, tissus germinaux avérée en 2022**



Parmi les 68 incidents qui ont entraîné une perte des gamètes, embryons ou tissus germinaux, 24,3% (n=25) 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 2022**

Indicateurs	N
Mesures concernant le(s) patient(s) / couple(s)	36
Mesures concernant l'équipement - le matériel	16
Mesures concernant le système d'information	7
Mesures concernant le personnel	31
Mesures organisationnelles concernant le processus d'AMP	20
Autre(s)	11
<b>Total</b>	<b>121</b>
<b>Nombre de centres</b>	<b>37</b>
<b>Nombre de déclarations</b>	<b>61</b>

Trente-sept centres parmi les 42 qui ont déclaré un incident en AMP vigilance ont mis en place des actions correctives, et plus précisément 61 incidents sur les 103 déclarés ont entraîné des mesures dans les suites de leur survenue (59%). Dans 59% de ces déclarations, les centres ont mis en place des mesures concernant les patients/couples. Dans 51%, des actions de sensibilisation et de formation du personnel (notamment rappel et explications des procédures) ont été menées. Dans 33%, des mesures organisationnelles avec modification des procédures et dans 16% l'équipement et le matériel.

#### IV.3.8 Transmissions à une autre vigilance

En 2022, 6,8% des déclarations d'incidents (7/103), 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 2022**

Type de vigilance	N
Pharmacovigilance	1
Matériovigilance	3
Autres	3
<b>Total</b>	<b>7</b>
<b>Nombre de centres</b>	<b>7</b>
<b>Nombre de déclarations</b>	<b>7</b>

## V. Bilan des actions 2022

### 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 de la biomédecine 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 peuvent concerner des événements ayant fait l'objet de déclarations ou non.

Dans le modèle de rapport envoyé en mars 2023 pour les signalements de 2022, un exemple contextuel d'implémentation est proposé aux CLA. Il est reporté ci-dessous.

Contexte				
<p>Vous surveillez sur vos propres outils la survenue des chutes de matériel dans votre laboratoire.            Cette année, il vous en a été reporté 7, un seul de ces événements a fait l'objet d'une déclaration d'AMP vigilance car il a entraîné une perte d'embryon.            Devant la répétition de ces incidents, vous avez mis en place un CREX et un ergonome a été mandaté concernant l'organisation des postes de travail.            Vous pouvez donc compléter le tableau comme suit:</p>				
Type d'incidents surveillés:	Nombre	Outil(s) de surveillance précisez	Méthode(s) d'analyse	Mesure(s) prise(s) localement pour tendre à diminuer la fréquence de survenue
<b>Chutes de matériel</b>	<b>7</b>	<b>Tableau Excel</b>	<input type="checkbox"/> Revue de morbi mortalité (RMM) <input type="checkbox"/> Audit <input type="checkbox"/> Auto-inspection <input checked="" type="checkbox"/> CREX <input type="checkbox"/> Autre(s), précisez :	<input type="checkbox"/> Mesures concernant le(s) donneur(s) vivant(s), les receveur(s) ou le(s) patient(s) autologue(s), précisez : <input type="checkbox"/> Mise en place ou modification de procédure(s), précisez : <input type="checkbox"/> Mesures concernant l'équipement, le matériel, précisez : <input checked="" type="checkbox"/> Mesures concernant les locaux, précisez : <b>à évaluer après mission ergonome</b> <input type="checkbox"/> Sensibilisation / formation du personnel, précisez : <input type="checkbox"/> Mesures concernant le système d'information, précisez : <input checked="" type="checkbox"/> Autre(s), précisez : <b>ergonome mandaté</b>

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

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

Cette année, l'Agence de la biomédecine a recueilli 97% des pré-rapports envoyés (172 sur 177).

### V.2 Enquête « Hémopéritoines »

En 2022, les hémopéritoines ont représenté la majorité des complications post-ponction soit 23,9% des effets indésirables déclarés.

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

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, ...).

En 2022, l'enquête a été clôturée et l'analyse des données initiées. L'étude analysera les données recueillies sur 154 cas et 299 témoins. Les résultats définitifs de cette enquête seront disponibles en 2023.

### 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. Depuis fin 2020, une nouvelle méthode de gestion a été mise en place dont les modalités ont été précisées, en février 2021 à tous les CLA et personnes responsables concernées.

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

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

En attendant la mise en place d'un dispositif de surveillance (initié en 2023), les modalités de gestion suivantes ont été appliquées en 2022 :

- Les SHO légers et modérés doivent 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 2022, on continue d'observer une diminution des déclarations d'HSO, mais plus modérée (15%) qu'en 2021 (cf. chapitre IV.2.3.1) et en 2023, il est ainsi prévu de débiter avec les SHO la mise en place de la biosurveillance telle que décrite dans le décret d'AMP vigilance. Pour initier ce travail de biosurveillance une analyse de la bibliographie, des événements de vigilance déclarés à l'Agence de la biomédecine et des données des bases médico administratives a été réalisée.

## 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 1<sup>er</sup> 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, hémopéritoines 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 d'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.

Un deuxième travail est en cours sur la mise en place d'un « tableau de bord » de surveillance par type d'effet indésirable, au niveau national et au niveau centre. Pour servir de modèle, l'effet indésirable qui a été choisi est l'infection post-ponction car il permet d'explorer les données de l'assurance maladie (délivrance d'antibiotiques) en complément du PMSI et d'identifier également des événements moins sévères qui ne sont pas en général déclarés en AMP Vigilance.

La réalisation de ce modèle a pour objectif de :

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

Une publication de ce travail sera réalisée en 2023 et fait par ailleurs, l'objet d'une thèse en santé publique.

Les bases médico-administratives sont 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<sup>c</sup> 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<sup>d</sup> 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'événements thrombotiques. Une deuxième étude<sup>e</sup> 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.

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

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

CNPMV : Conseil National Professionnel de Médecine Vasculaire

SFNV : Société Française NeuroVasculaire

SMR : Société de Médecine de la Reproduction

CNGOF : Collège national des gynécologues et obstétriciens français

SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

Société francophone de médecine aérospatiale

<sup>c</sup> [https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/recommandations\\_amp\\_thromboses\\_vdef.pdf](https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/recommandations_amp_thromboses_vdef.pdf)

<sup>d</sup> 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.

<sup>e</sup> 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>

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

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

En 2022, des réunions du groupe de travail ont eu lieu

- Le 4 février ;
- Le 8 avril ;
- Le 23 juin ;
- Le 7 octobre ;
- Le 17 décembre.

Elles se poursuivront en 2023 et la parution de cette mise à jour est estimée pour le 1<sup>er</sup> semestre 2024.

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

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.

---

<sup>f</sup> [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_2022\\_2026\\_procreation\\_embryologie-genetique\\_hum.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_2022_2026_procreation_embryologie-genetique_hum.pdf)

## V.8 AMP Vigie : évolutions

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

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

Un bilan de l'utilisation de l'application a été fait. Les utilisateurs retrouveront la plupart des champs de saisie auxquels ils sont familiarisés. Le prestataire informatique a missionné un ergonome pour optimiser les champs de saisie. Le principe d'une déclaration en deux temps reste ; à savoir, une première partie descriptive : à quelle date l'événement est survenu, à quelle date le CLB a été informé, quel est l'événement, quels sont les produits concernés, quelles sont les personnes concernées et impliquées, ... Puis une seconde partie dans laquelle doivent être transmis les résultats de l'enquête, il peut s'agir d'un déroulé chronologique, du compte rendu d'une analyse 5M et les mesures correctives éventuelles identifiées lors d'une RMM, d'un CREX, ...

L'objectif calendaire de lancement est début 2024.

## V.9 Formation – Information

Le Pôle sécurité-qualité a participé à des actions de formation tout au long de l'année 2022 :

- Atelier de l'Agence de la biomédecine pendant les 27èmes journées de la FFER à Paris. Les sujets suivants y ont été abordés :
  - Pour l'AMP vigilance (Pôle sécurité-qualité de l'Agence de la biomédecine) :
    - Identito-vigilance en AMP : les déclarations, la cartographie, les évolutions à venir // S. Dieterlé
    - Divers points d'actualité en AMP vigilance // G. Lemardeley
  - Pour la sécurité sanitaire
    - Les dernières recommandations de sécurité sanitaire en AMP (Zika, Covid, Ebola, ...) // S. Lucas-Samuel
- Master de sécurité sanitaire et vigilances (Université Paris Descartes) les 25,26 et 27 janvier 2022 ;
- Encadrement d'un apprenti, étudiant en pharmacie, en Master 2 de sécurité sanitaire et vigilances ;
- Encadrement d'un stagiaire, étudiant en 5<sup>ème</sup> année de pharmacie.

## V.10 Participation aux actions européennes

Dans le cadre de la révision du guide « Tissus et Cellules : Qualité et Sécurité <sup>9</sup> » rédigé par l'EDQM, le Pôle sécurité-qualité a participé à la mise à jour des chapitres sur la biovigilance dans lesquels il a notamment été développé une notion de surveillance d'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 vise notamment à harmoniser les définitions et le format du rapport européen sur les données de vigilance Sang et Tissus- cellules (incluant l'AMP) que les autorités compétentes adressent annuellement à la commission. Ces données sont synthétisées par l'EDQM (Direction Européenne de la Qualité du Médicament) pour la Commission Européenne et diffusées tous les deux ans. Plus généralement, ce groupe propose des axes d'améliorations

<sup>9</sup> <https://www.edqm.eu/fr/guide-to-the-quality-and-safety-of-tissues-and-cells-for-human-application1>

pour les vigilances (organes, tissus, cellules, AMP et Sang). En 2022, le travail principalement consiste à préparer la plateforme de soumission électronique des données du rapport européen tissus- cellules. A ce jour, il n'existe pas de rapport européen sur la vigilance des organes et ce GT travail à un tel projet. En 2022, une enquête pour connaître l'organisation et la maturité des systèmes de vigilance organes au sein de l'Europe a été développé ainsi qu'une trame pour la réalisation d'un premier rapport européen « pilote ». Les travaux d'avancement de ce groupe sont régulièrement présentés à la commission européenne lors des réunions des autorités compétentes.

## V.11 Participation au Secproch

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

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

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. Il ne s'agit pas ici de gestion de risque a posteriori mais de risque a priori (prévenir la transmission d'agents pathogènes du donneur au receveur) 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 2022, concernant l'AMP, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi pour les agents infectieux suivants, le virus Ebola, le virus Monkeypox et le virus Zika. 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.

Le GT Secproch a également été sollicité lors de la révision des bonnes pratiques en AMP sur les risques viraux et l'organisation des laboratoires d'AMP. Une réflexion globale a été initiée avec des professionnels et des virologues de l'AMP, des représentants de l'ABM et du GT Secproch. Le travail sera finalisé en 2023.

## VI. Perspectives pour les années 2023 (N+1) et 2024 (N+2)

Pour les années 2023 et 2024, les perspectives du Pôle sécurité-qualité concernant l'AMP vigilance sont notamment les suivantes :

- Dans le cadre d'une thèse en santé publique, finaliser l'élaboration du modèle de tableau de bord comme outil de surveillance (niveau national et niveau centre d'AMP) à partir des données du système national des données de santé (SNDS) ;
- Décliner le tableau de bord de surveillance sur l'année 2022 pour les SHO et les infections dans un premier temps, faire un retour de ces données aux centres d'AMP et envisager des mesures correctives si nécessaire. Pour les SHO, il leur sera alors demandé de ne plus déclarer les SHO à l'exception des SHO chez les donneuses, les SHO survenant dans les suites d'un incident, les SHO associés à d'autres complications, et les SHO de gravité G4 ou G5 ;
- Conclure l'enquête sur les hémopéritoines sévères et en diffuser les conclusions à l'ensemble des professionnels ;
- 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 ;
- Mettre à disposition des correspondants locaux d'AMP vigilance le module de formation (niveau 1) en e-learning et envisager la tenue de formation en classe virtuelle sur l'AMP vigilance ;
- Développer une formation de niveau plus avancé sur l'identitovigilance ;
- Démarrer le travail de fusion des applications de vigilances (AMP vigilance et Biovigilance) ;
- Finaliser la mise à jour des recommandations AMP et thromboses ;
- Reprendre la diffusion des bulletins d'informations AMPVigilance'infos avec une fréquence idéale de deux numéros dans l'année.

## 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 2022

#### 1/ Nombre de déclarations par région et par centre clinico-biologique en 2022

Nouvelle région INSEE	Centre	Nombre de déclarations	Nombre d'effets indésirables	Nombre d'incidents	Nombre d'incidents et effets liés	NB_HC
Auvergne-Rhône-Alpes	3801_3801	3	0	2	1	0
Auvergne-Rhône-Alpes	3802_3802	6	5	1	0	0
Auvergne-Rhône-Alpes	4201_4201	1	1	0	0	0
Auvergne-Rhône-Alpes	6901_6901	5	2	3	0	0
Auvergne-Rhône-Alpes	6902_6902	3	3	0	0	0
Auvergne-Rhône-Alpes	7405_7405	4	2	2	0	0
Auvergne-Rhône-Alpes	0701_0701	0	0	0	0	0
Auvergne-Rhône-Alpes	4205_4205	0	0	0	0	0
Auvergne-Rhône-Alpes	6301_6301	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	20	18	2	0	0
Bourgogne-Franche-Comté	2502_2502	0	0	0	0	0
Bourgogne-Franche-Comté	2503_2503	0	0	0	0	0
Bretagne	2901_2901	5	5	0	0	0
Bretagne	3501_3501	4	2	1	0	1
Bretagne	3502_3502	4	4	0	0	0
Bretagne	5601_5602	1	0	0	1	0
Bretagne	2903_2903	0	0	0	0	0
Centre-Val de Loire	2801_2801	8	8	0	0	0
Centre-Val de Loire	3701_3701	3	3	0	0	0
Centre-Val de Loire	3702_3702	5	5	0	0	0
Centre-Val de Loire	4503_4503	2	0	2	0	0
Centre-Val de Loire	4504_4504	0	0	0	0	0
Grand-Est	5101_5101	2	1	1	0	0
Grand-Est	5103_5104	4	4	0	0	0
Grand-Est	5707_5707	7	4	3	0	0
Grand-Est	6701_6701	13	4	9	0	0
Grand-Est	6802_6802	7	6	0	1	0
Grand-Est	0801_0801	0	0	0	0	0
Grand-Est	5401_5401	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	0	0	0	1

Nouvelle région INSEE	Centre	Nombre de déclarations	Nombre d'effets indésirables	Nombre d'incidents	Nombre d'incidents et effets liés	NB_HC
Hauts-De-France	5901_5901	11	10	1	0	0
Hauts-De-France	5902_5902	2	1	1	0	0
Hauts-De-France	6201_6202	5	4	1	0	0
Hauts-De-France	5910_5910	0	0	0	0	0
Hauts-De-France	6001_6001	0	0	0	0	0
Hauts-De-France	6204_6204	0	0	0	0	0
Hauts-De-France	6208_6208	0	0	0	0	0
Hauts-De-France	8003_8002	0	0	0	0	0
Hauts-De-France	8004_8004	0	0	0	0	0
Ile-de-France	7501_7501	4	3	1	0	0
Ile-de-France	7503_7503	11	7	3	1	0
Ile-de-France	7507_7525	12	12	0	0	0
Ile-de-France	7509_7509	1	1	0	0	0
Ile-de-France	7516_7526	4	4	0	0	0
Ile-de-France	7701_7702	6	2	4	0	0
Ile-de-France	7803_7803	5	2	3	0	0
Ile-de-France	9203_9203	9	4	2	0	3
Ile-de-France	9204_9204	5	5	0	0	0
Ile-de-France	9205_9205	22	9	13	0	0
Ile-de-France	9213_9213	4	3	1	0	0
Ile-de-France	9301_9301	19	16	2	0	1
Ile-de-France	9404_9404	4	2	2	0	0
Ile-de-France	9506_9506	3	3	0	0	0
Ile-de-France	7505_7505	0	0	0	0	0
Ile-de-France	7511_7511	0	0	0	0	0
Ile-de-France	7801_7801	0	0	0	0	0
Ile-de-France	9101_9101	0	0	0	0	0
Ile-de-France	9201_9201	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
Ile-de-France	9402_9402	0	0	0	0	0
Martinique	9703_9703	0	0	0	0	0

Nouvelle région INSEE	Centre	Nombre de déclarations	Nombre d'effets indésirables	Nombre d'incidents	Nombre d'incidents et effets liés	NB_HC
Normandie	1401_1401	4	0	4	0	0
Normandie	5001_5001	2	1	1	0	0
Normandie	7601_7601	0	0	0	0	0
Normandie	7602_7603	0	0	0	0	0
Normandie	7604_7604	0	0	0	0	0
Nouvelle-Aquitaine	1704_1704	2	1	1	0	0
Nouvelle-Aquitaine	3302_3302	13	12	1	0	0
Nouvelle-Aquitaine	3303_3303	12	10	1	1	0
Nouvelle-Aquitaine	6403_6403	1	1	0	0	0
Nouvelle-Aquitaine	6405_6405	3	3	0	0	0
Nouvelle-Aquitaine	8601_8601	1	1	0	0	0
Nouvelle-Aquitaine	8703_8703	3	3	0	0	0
Nouvelle-Aquitaine	2402_2404	0	0	0	0	0
Occitanie	3001_3001	9	7	2	0	0
Occitanie	3101_3101	3	2	1	0	0
Occitanie	3105_3105	1	1	0	0	0
Occitanie	3401_3401	16	16	0	0	0
Occitanie	3404_3404	6	2	4	0	0
Occitanie	3102_3102	0	0	0	0	0
Occitanie	6602_6603	0	0	0	0	0
Pays de la Loire	4401_4401	6	5	1	0	0
Pays de la Loire	4402_4402	5	5	0	0	0
Pays de la Loire	4405_4405	4	2	2	0	0
Pays de la Loire	4901_4901	10	0	10	0	0
Pays de la Loire	7201_7201	1	1	0	0	0
Pays de la Loire	8502_8502	3	3	0	0	0
Pays de la Loire	4404_4404	0	0	0	0	0
Provence-Alpes-Côte d'Azur	0602_0608	3	1	2	0	0
Provence-Alpes-Côte d'Azur	1301_1301	7	6	0	1	0
Provence-Alpes-Côte d'Azur	1303_1303	15	13	2	0	0
Provence-Alpes-Côte d'Azur	1305_1305	13	12	1	0	0
Provence-Alpes-Côte d'Azur	1306_1306	3	1	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	9707_9707	3	3	0	0	0
Réunion	9704_9704	0	0	0	0	0

## 2/ Nombre de déclarations par région et par laboratoire d'insémination artificielle en 2022

Nouvelle région INSEE	Centre	Nombre de déclarations	Nombre d'effets indésirables	Nombre d'incidents	Nombre d'incidents et effets liés	NB_HC
Ile-de-France	7528B	1	0	1	0	0
Ile-de-France	9211B	1	0	1	0	0
Occitanie	3106B	2	2	0	0	0

## Annexe II : Alertes européennes en 2022

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 en matière de risque d'une affection génétique pour 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. En l'absence de données de traçabilité exploitable de ces gamètes importés illégalement sur le territoire français, aucune investigation ne peut être menée sur le territoire national.

La législation danoise a changé, les paillettes doivent désormais être adressées à des centres d'AMP autorisés pour cette activité et ce type de signalement a considérablement diminué. Les cas notifiés à ce jour sont signalés comme pouvant concerner des patients français sans plus de précision.

En 2022, 7 alertes pouvant concerner des patients français ont été mises sur la plateforme RATC.

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

## Thesaurus des incidents par étape de survenue

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

<b>AMP- INE01.00</b>	<b>Etape du prélèvement*</b> * 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.	<b>Exemples d'incidents pouvant survenir lors de cette étape :</b>
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	
<b>AMP-INE02.00</b>	<b>Etape de préparation et de culture des gamètes, embryons et tissus germinaux</b>	<b>Exemples d'incidents pouvant survenir lors de cette étape :</b>
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	

<b>AMP-INE03.00</b>	<b>Etape de conservation**</b> ** On entend par « étape de conservation », l'étape allant de la conservation au transport des gamètes, embryons ou tissus germinaux congelés	<b>Exemples d'incidents pouvant survenir lors de cette étape :</b>
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	
<b>AMP-INE04.00</b>	<b>Etape de l'utilisation clinique des gamètes, embryons, tissus germinaux (frais ou décongelés)</b>	<b>Exemples d'incidents pouvant survenir lors de cette étape :</b>
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	
<b>AMP-INE05.00</b>	<b>Etape post - AMP</b>	Constat après naissance d'une erreur d'attribution d'embryon, de gamètes ou d'une anomalie,...
<b>AMP- INE89</b>	<b>Autre étape</b>	
<b>AMP-INE99</b>	<b>Non connue / Ne sait pas</b>	

**Thesaurus des incidents par cause– plusieurs causes possibles**

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

*3 causes maximums peuvent être renseignées*