



HAL
open science

**Événements Indésirables médicaux et biologiques de
l'Assistance Médicale à la Procréation : questions
soulevées par leur identification, leur signalement et leur
prévention à propos d'une étude rétrospective réalisée
au Centre FIV de Belledonne**

Matthieu Bulet

► **To cite this version:**

Matthieu Bulet. Événements Indésirables médicaux et biologiques de l'Assistance Médicale à la Procréation : questions soulevées par leur identification, leur signalement et leur prévention à propos d'une étude rétrospective réalisée au Centre FIV de Belledonne. Gynécologie et obstétrique. 2012. dumas-00743600

HAL Id: dumas-00743600

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00743600>

Submitted on 19 Oct 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



SICD1
Bibliothèques
de l'UJF et de Grenoble INP

**Université
Joseph Fourier** 
GRENoble
MEDECINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : thesebum@ujf-grenoble.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURRIER
U.F.R. MEDECINE DE GRENOBLE
DEPARTEMENT DE MAIEUTIQUE

ECOLE DE SAGES-FEMMES DE GRENOBLE

**Evénements Indésirables médicaux et
biologiques de l'Assistance Médicale à la
Procréation
Questions soulevées par leur identification, leur
signalement et leur prévention à propos d'une étude
rétrospective réalisée au Centre FIV de Belledonne**

Mémoire soutenu le 31 mai 2012

Par : Matthieu BURLET

Né le : 14 Novembre 1984

En vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de Sage-Femme

Année 2012

REMERCIEMENTS

Je remercie les membres du jury :

- Madame le **Docteur Pascale HOFFMANN**, MCU-PH en Gynécologie Obstétrique au CHU de Grenoble ;

- Madame le **Docteur Evelyne BANGUID**, Médecin - Chef de service adjoint au Service Protection Maternelle et Infantile ;

- Madame **Geneviève ARDAILLON**, Sage-Femme au CHU de Grenoble ;

- Madame **Chantal SEGUIN**, Directrice de l'Ecole de Sages-Femmes, Département de Maïeutique de l'UFR de Médecine de Grenoble, représentée par Madame **Nadine VASSORT**, Sage-Femme Enseignante Cadre supérieure ;

- Madame **Laurence COMBET-BLANC**, Sage-Femme Enseignante à l'Ecole de Sages-Femmes de Grenoble, Département de Maïeutique de l'UFR de Médecine de Grenoble.

Je remercie plus particulièrement :

- Monsieur le **Docteur Jean-Michel ALLOUCH**, Gynécologue-Obstétricien du Centre FIV de Belledonne, Directeur de ce mémoire ;
Pour ses conseils précieux, sa confiance, son soutien et sa disponibilité

- Madame **Laurence COMBET-BLANC**, Sage-Femme Enseignante à l'Ecole de Sages-Femmes de Grenoble, Guidante de ce mémoire ;
Pour ses conseils précieux, sa patience et ses encouragements

- Monsieur le **Docteur Antoine BLIN**, Médecin Biologiste du laboratoire d'Assistance Médicale à la Procréation du Centre FIV de Belledonne ;

- L'ensemble de l'équipe du Centre FIV de Belledonne.

Je remercie aussi :

- Les **Laboratoires FERRING** ;

Pour leur participation à la recherche bibliographique

- Mesdames les secrétaires médicales du centre FIV de Belledonne ;

Pour leur aide technique et leur amabilité

- Madame Sophie RAMBEAUD ;

Pour son heureuse initiative et son affection

- Monsieur le Professeur Jean Jacques RAMBEAUD, PU-PH Chef de service d'Urologie au CHU de Grenoble ;

Pour le soutien logistique

- Caroline, ma famille et mes amis ;

Pour leur soutien constant pendant ces cinq années.

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|-----------|
| ABREVIATIONS | 3 |
| INTRODUCTION | 4 |
| MATERIEL ET METHODE | 7 |
| 1. TYPE D'ETUDE | 7 |
| 2. POPULATION | 7 |
| 3. RECUEIL DES DONNEES | 7 |
| 4. VARIABLES ETUDIEES | 8 |
| 5. CRITERES DE JUGEMENT | 9 |
| 6. ANALYSE STATISTIQUE | 9 |
| RESULTATS | 10 |
| 1. POPULATION | 10 |
| A. DIAGRAMME D'INCLUSION | 10 |
| B. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION | 11 |
| 2. EVENEMENTS INDESIRABLES ET TENTATIVES | 11 |
| A. FREQUENCE DES EVENEMENTS INDESIRABLES | 11 |
| B. TYPOLOGIE 1 ET 2 DES EVENEMENTS INDESIRABLES | 12 |
| C. EVENEMENTS INDESIRABLES ET DECLARATION AUPRES DE L'ABM | 14 |
| D. DEGRES DE GRAVITE ET DECLARATION AUPRES DE L'ABM | 15 |
| E. HOSPITALISATION ET DECLARATION AUPRES DE L'ABM | 15 |
| F. INTERVENTION CHIRURGICALE ET DECLARATION | 16 |
| G. DIMINUTION DE PERFORMANCE DU PROCESSUS ET DECLARATION | 16 |
| H. PERTE DE CHANCE DE PROCREATION ET DECLARATION | 16 |
| I. ISSUE DES TENTATIVES ET DECLARATION | 16 |

| | |
|---|-----------|
| J. ISSUE DES TENTATIVES ET EVENEMENTS INDESIRABLES DES TYPOLOGIES 1 ET 2 | 17 |
| K. INFORMATION CONCERNANT LE SUIVI MEDICAL APRES LA FIN DE LA TENTATIVE | 18 |
| <u>DISCUSSION</u> | 19 |
| 1. LIMITES DE L'ETUDE | 19 |
| A. COHERENCE INTERNE DE L'ETUDE | 19 |
| B. COHERENCE EXTERNE DE L'ETUDE | 20 |
| C. PERTINENCE DE L'ETUDE | 21 |
| 2. ANALYSE ET COMPARAISON DES RESULTATS | 21 |
| A. CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION | 21 |
| B. EVENEMENTS INDESIRABLES : CARACTERISTIQUES PRINCIPALES ET COMPARAISON | 22 |
| C. ELEMENTS FORTS DES DECLARATIONS | 31 |
| 3. LE SYSTEME DE VIGILANCE : COMMENT AMELIORER L'EXHAUSTIVITE DES SIGNALEMENTS | 33 |
| A. UNE PROTECTION JURIDIQUE DES ACTEURS DE SOINS ? | 33 |
| B. S'INSPIRER DU SYSTEME ANGLAIS, PRECURSEUR DANS LE DOMAINE DE LA VIGILANCE EN AMP ? | 34 |
| C. QUELLE POLITIQUE DE SECURITE DES PATIENTS ? | 35 |
| D. AU NIVEAU LOCAL : LE CENTRE FIV DE BELLEDONNE | 36 |
| <u>CONCLUSION</u> | 38 |
| <u>BIBLIOGRAPHIE</u> | 40 |
| <u>ANNEXES 1, 2 ET 3</u> | 43 |

ABREVIATIONS

- **AMP** : Assistance Médicale à la Procréation
- **ESHRE** : European Society of Human Reproduction and Embryology
- **FIV** : Fécondation In Vitro
- **ICSI** : Intracytoplasmic Sperm Injection
- **ABM** : Agence de Biomédecine
- **EI** : Evénements Indésirables
- **SHSO** : Syndrome d'Hyper Stimulation Ovarienne
- **CLA** : Correspondant Local d'AMP vigilance
- **IMSI** : Intracytoplasmic Morphological Sperm Injection
- **GEU** : Grossesse Extra Utérine
- **SO** : Stimulation Ovarienne
- **GnRH** : Gonadotropin Releasing Hormone
- **HBPM** : Héparine de Bas Poids Moléculaire
- **HFEA** : Human Fertility and Embryology Authority
- **SET** : Single Embryo Transfer

INTRODUCTION

L'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) constitue l'ensemble des pratiques cliniques et biologiques permettant la prise en charge du couple infécond c'est à dire qu'elle permet de remédier à une infertilité dont le caractère pathologique a été médicalement diagnostiqué. Elle a pour but ultime de permettre la procréation en dehors du processus naturel [1]. En Europe, selon l'European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), on estime qu'un couple sur six présentera au moins une fois au cours de sa vie reproductive un problème de fertilité [2].

En France, l'AMP a permis d'obtenir la première grossesse clinique issue d'un processus de Fécondation In Vitro (FIV) en 1981 et la première naissance en février 1982. Au cours de l'année 2009 on a dénombré 56 875 cycles de FIV, 4576 enfants sont nés issus d'une FIV conventionnelle et de 8373 enfants issus d'une FIV avec micro-injection ou IntraCytoplasmique Sperm Injection (ICSI) sur les 21 759 enfants nés de l'AMP toutes techniques confondues la même année et représentant 2,6% des naissances totales en France [3].

La FIV conventionnelle consiste à mettre en présence les gamètes des deux membres du couple hors du tractus génital de la femme afin d'obtenir une fécondation. Pour cela il est nécessaire de recueillir et de conditionner les ovocytes et le sperme. On réalise au préalable, dans la majorité des cas, une stimulation ovarienne afin d'obtenir plusieurs follicules matures sur un même cycle. Il faut ensuite choisir le ou les embryons de meilleure qualité possible pour réaliser le transfert un, deux, trois ou cinq jours après le recueil des ovocytes. L'ICSI procède du même cheminement d'étapes que la FIV conventionnelle, excepté pour la technique de fécondation qui est réalisée par micro-injection d'un spermatozoïde au travers de la membrane plasmique de l'ovocyte.

La loi de bioéthique d'août 2004 transposant les directives européennes du 31/03/04, confie à l'Agence de Biomédecine (ABM) la charge de mettre en place un dispositif de vigilance en matière d'activité clinique et biologique de l'AMP nommée AMP Vigilance. En 2010 le dispositif est opérationnel dans son intégralité.

Les principaux acteurs de l'AMP vigilance sont :

- L'ABM avec d'une part le pôle sécurité et qualité de la direction médicale et scientifique destinataire de l'ensemble des déclarations d'événements indésirables (EI) et de leurs conclusions. Il est chargé d'établir le rapport annuel d'AMP vigilance qui est adressé au ministère chargé de la santé et à la commission européenne. D'autre part, un groupe de travail constitué de gynécologues et de biologistes de la reproduction et chargé d'apporter son expertise.
- La Commission Nationale d'AMP vigilance qui siège auprès de l'ABM et qui est chargée d'adopter le rapport annuel de l'AMP vigilance.
- Au niveau local, chaque centre autorisé pour les activités d'AMP doit présenter un Correspondant Local d'AMP vigilance (CLA). Il s'agit d'un professionnel de santé doté d'expérience dans le domaine. Il a pour missions de recueillir l'ensemble des EI, d'en faire le signalement sans délais auprès de l'ABM, de participer aux investigations mises en place, d'aviser l'ABM des résultats de celles-ci ainsi que des difficultés de fonctionnement du dispositif...
- Tout professionnel de santé qui constate la survenue d'un EI peut soit avertir directement l'ABM, soit le correspondant local d'AMP vigilance du centre qui a pris en charge le couple.

Le CLA dispose de divers outils de déclaration, à savoir un formulaire standardisé à remplir et à communiquer sans délai à l'ABM et depuis mars 2010 la possibilité d'effectuer toute déclaration directement par internet grâce au système *AMPvigie* sous couvert de mot de passe spécifique à chacun d'eux.

Le but de ce dispositif de vigilance est d'améliorer les pratiques et d'optimiser la sécurité des patients, gamètes, tissus germinaux et embryons en diminuant le risque de survenue d'EI regroupant les incidents et les effets indésirables.

Un **incident** est défini comme étant un accident ou une erreur survenant au cours des différentes étapes du processus d'AMP susceptible d'entraîner un effet indésirable sur la personne ou la perte de gamètes, de tissu germinale ou d'embryon sans disparitions des chances de procréation (ex : perte d'embryons liée à un matériel défectueux, problème d'étiquetage des tubes de liquide folliculaire...) [4].

Un **effet indésirable** est une réaction nocive survenant chez un donneur ou une personne qui a recours à l'AMP et qui est liée ou susceptible d'être liée aux activités concernant les gamètes, tissus germinaux et embryons utilisés à des fins d'AMP ou de préservation de la fertilité (ex : abcès ovarien, hémopéritoine, syndrome d'hyperstimulation ovarienne...) [4].

A chaque étape des procédures d'AMP peuvent donc survenir des EI. Ils sont soit cliniques (stimulation ovarienne, ponction ovocytaire, transfert embryonnaire...), soit biologiques (conditionnement, conservation, mise à disposition des gamètes...).

Entre 2007 et 2010 le nombre de déclaration d'EI est passé progressivement de 86 à 350 dont 13 dans la région Rhône Alpes. Ce qui représente au niveau national en 2010, 369 EI répartis en 99 incidents et 270 effets indésirables déclarés. Au cours de cette même année 67% des centres clinico-biologiques autorisés (71 sur 107) et 2% des laboratoires d'insémination artificielle autorisés (2 sur 101) ont déclarés au moins un EI auprès de l'ABM. On observe que 78% de ces événements déclarés sont considérés comme graves (hospitalisation, intervention chirurgicale, incapacité fonctionnelle mineure à majeure...) et que près de la moitié (54,2%) sont relatifs à la stimulation ovarienne. De plus sur les 369 événements indésirables, 215 ont une imputabilité certaine et 92 une imputabilité probable au processus d'AMP engagé [3].

Il paraît donc essentiel que les déclarations des divers centres en France soient les plus exhaustives afin de prendre la pleine mesure des conséquences possibles des traitements et techniques en AMP, pour que les études nécessaires à l'identification des étiologies de ces EI soient mises en place et qu'en découle une prévention adaptée dans l'ensemble des centres.

Au vu des résultats il semble qu'il y ait une sous notification des EI au profit des EI graves ou d'une particulière fréquence [3]. Cette étude a donc pour objectif principal de vérifier au niveau local dans un des deux centres cliniques d'AMP autorisés en Isère si la déclaration des EI auprès de l'ABM est exhaustive par rapport au nombre d'EI constatés au cours de la période d'étude? D'autre part, de préciser quelles sont les caractéristiques des EI déclarés? Dans un second temps il semble intéressant de pouvoir proposer des pistes pour améliorer leur reconnaissance, leur signalement et leur prévention.

MATERIEL ET METHODE

1. TYPE D'ETUDE

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, monocentrique sur le centre FIV de Belledonne entre janvier et décembre 2010. Le centre se compose de sept gynécologues-obstétriciens et de deux médecins biologistes dont un agrée par l'ABM.

2. POPULATION

Etaient incluses l'ensemble des patientes ayant bénéficié de procédures FIV conventionnelle et FIV-ICSI entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2010. Quelque soit l'âge des patientes, les ATCD médicaux personnels et familiaux, le type d'infertilité et son étiologie, le rang de la tentative, le protocole mis en œuvre, le type intraconjugal de la technique ou le recours au don de sperme, ainsi que l'issue de la tentative.

Etaient exclues l'ensemble des patientes ayant bénéficié d'une insémination intra utérine et d'un transfert d'embryon congelé, ainsi que celles qui ont effectué ou bénéficié d'un don d'ovocytes.

3. RECUEIL DES DONNEES

Un listing informatique exhaustif a été édité à partir du *logiciel infoFIV* utilisé par le secrétariat du centre AMP de Belledonne qui recense l'ensemble des patientes ayant bénéficié de procédures FIV pour chaque année civile. Ici en l'occurrence, la liste des patientes à inclure dans l'étude pour l'année 2010. On retrouve entre autre sur cette liste l'identité des patientes, leur date de naissance, le nom du praticien les ayant prises en charge pour chacune des tentatives, le rang de la tentative, l'issue de la tentative, le recours au don sperme... **Aucune information concernant la survenue éventuelle d'EI n'est retrouvée à partir du logiciel.**

Les informations ont ensuite été recueillies directement dans les dossiers médicaux répartis entre les différents cabinets des praticiens, du secrétariat AMP et du laboratoire biologique du centre Belledonne. Les dossiers biologiques ont également été consultés au sein du cabinet des médecins biologistes du centre.

4. VARIABLES ETUDIÉES

- Caractéristiques de la population : âge, type d'infertilité, rang de la tentative, type de protocole (court agoniste, long agoniste, antagoniste, cycle spontané), technique de FIV (FIV conventionnelle, FIV ICSI, FIV associée à une Intracytoplasmic Morphological Sperm Injection ou IMSI, FIV avec paillettes).
- Survenue d'EI : effet indésirable (oui ou non), incident (oui ou non).
- Typologie de l'EI selon la classification ABM : A1a, A1b, A1c, A1d, A2a, A2b, A2c, A2d, A2e, A3, A4, B1a, B1b, B1c, B2a, B2b, B2c, B2d, B3, B4a, B4b, B4c, B4d, B4e, B4f, B4g, B4h, B4i, B5, C1a, C1b, C1c, C1d, C1e, D, E. (cf. **annexe 1**)
- Caractéristiques de l'EI : degré de gravité selon classification de l'ABM (G0 à G5), hospitalisation (non, moins de 24h, plus de 24h, plus de 7 jours), chirurgie, incapacité fonctionnelle (non, mineure, majeure, majeure permanente), mise en jeu du pronostic vital (non, oui, décès), diminution de la performance du processus (sans conséquence sur le résultat, altération modérée, altération importante), perte de chance de procréation (non, oui sur la tentative, oui définitive). (cf. **annexe 2**)
- Déclaration auprès de l'ABM (oui ou non)
- Issue de la tentative : pas de grossesse, avortement spontané précoce, interruption thérapeutique de grossesse, grossesse extra utérine (GEU), fausse-couche tardive, mort fœtale in utéro, retard de croissance intra utérin, prématurité, accouchement à terme, déprogrammation de la tentative, échec de fécondation, échec de culture prolongée, fécondation anormale, malformation fœtale viable, ponction blanche ou échec de ponction, blocage du développement embryonnaire, immaturité ovocytaire, qualité embryonnaire insuffisante pour le transfert.
- Information sur le suivi post-tentative (oui ou non)

5. CRITERES DE JUGEMENT

Nous avons choisit comme critère de jugement principal la « **déclaration auprès de l'ABM** ». En effet il s'agit de vérifier l'exhaustivité des déclarations auprès de l'ABM à partir du moment ou au moins un EI a été retrouvé. Nous avons décidé de traiter les variables « effet indésirable » et « incident » par un choix simple : oui ou non de manière à ne pas avoir les 35 typologies possibles d'EI en tant que variables.

Ainsi pour connaître la nature de ces EI nous avons détaillé dans les variables « typologie 1 et 2 » les 35 types possibles d'EI selon le tableau de classification édité par l'ABM et fourni aux professionnels de l'AMP. Nous avons ajouté un 35^{ème} type possible correspondant à l'absence d'EI (effet indésirable et incident). Celles-ci constituent nos critères de jugement secondaires au même titre que les sept variables utilisées pour caractériser l'EI à savoir, le degrés de gravité, l'hospitalisation, la chirurgie, l'incapacité fonctionnelle, la mise en jeu du pronostic vital, la diminution de la performance du processus et la perte de chance de procréation. Cela nous permet ainsi de pouvoir définir avec précision la nature de l'EI ainsi que ses conséquences.

6. ANALYSE STATISTIQUE

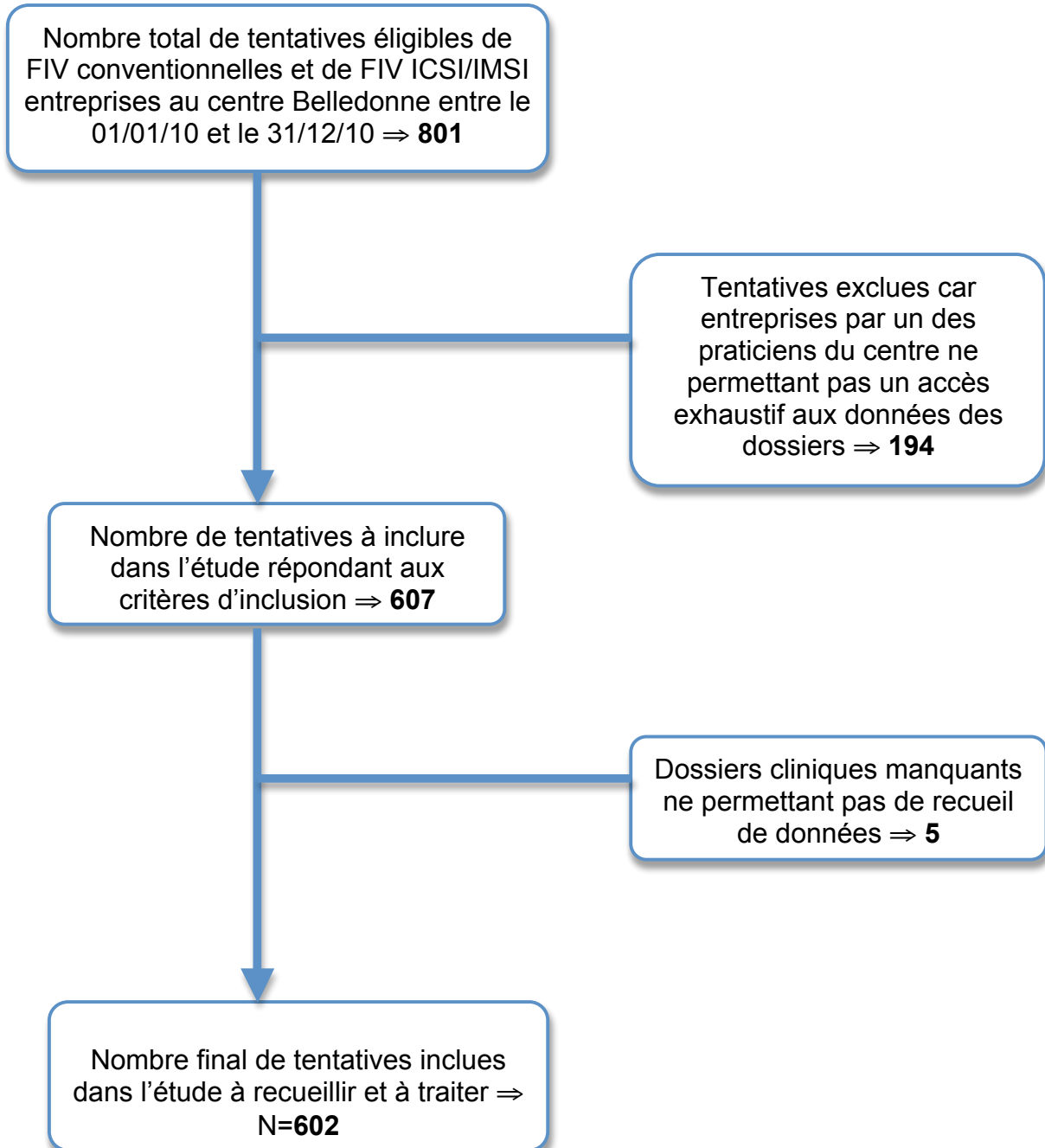
Les statistiques ont été réalisées à partir du logiciel Statview.

Les variables quantitatives ont été décrites par la médiane, la moyenne et l'écart type alors que la variable qualitative par les proportions. Nous avons utilisé le test du Chi 2 pour comparer les proportions

RESULTATS

1. POPULATION

- *Diagramme d'inclusion :*



- **Caractéristiques de la population :**

- L'âge moyen des femmes ayant bénéficié d'une ou plusieurs tentatives de FIV au cours de l'année 2010 au centre d'AMP de Belledonne est de **34 ans** avec des extrêmes allant de 20 à 43 ans. La catégorie des 30-34 ans représentant 33,1% des tentatives, celle des 35-39 ans, 39,4% de ces dernières et celle des moins de 30 ans représente 16,1% du total des tentatives.
- Pour **77%** des tentatives on retrouve des patientes souffrant d'infertilité primaire.
- **42,5%** des tentatives entreprises sont définis comme étant des premiers essais de FIV.
- Pour **40,2%** des tentatives le protocole de stimulation ovarienne (SO) mis en place est un protocole avec utilisation d'antagonistes de la Gonadotropin Releasing Hormone ou GnRH (Cétrotide[®], Orgalutran[®]) et pour 45,5% des tentatives, les protocoles utilisés des agonistes de la GnRH (Décapeptyl[®]) soit **22,9%** en protocole long et **22,6%** en protocole court.

2. EVENEMENTS INDESIRABLES ET TENTATIVES

A. FREQUENCE DES EVENEMENTS INDESIRABLES :

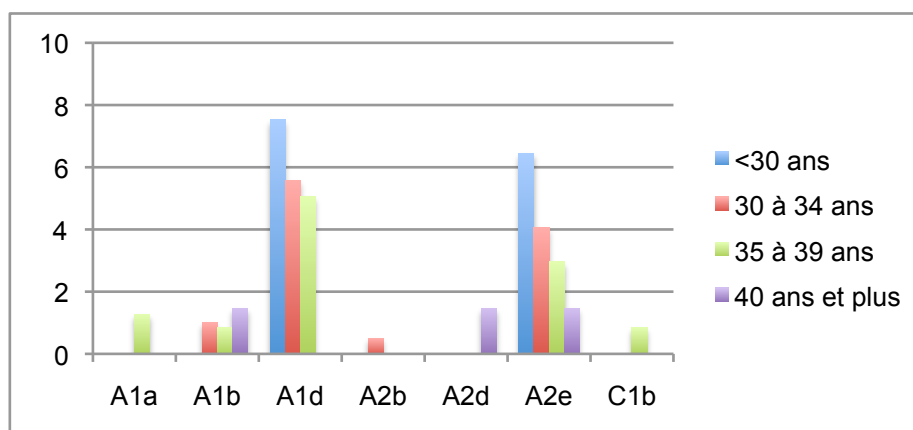
- On note la survenue de **quatre incidents (0,67%)** sur 601 tentatives aux termes desquelles on retrouve suffisamment d'informations dans le dossier médical et biologique pour répondre à la question sur la survenue éventuelle d'un incident au cours de la tentative. Soit une tentative dont le dossier ne fournit pas d'information.
- On note également la survenue de **64 effets indésirables (10,8%)** sur 595 tentatives dont les dossiers fournissent suffisamment d'informations. Soit un manque d'information sur 7 des 602 tentatives éligibles de l'étude.
- Il y a donc 6 tentatives renseignant sur la survenue ou non d'incident mais n'apportant pas suffisamment d'information sur l'éventuelle survenue d'effet indésirable.

B. TYPOLOGIES 1 ET 2 DES EVENEMENTS INDESIRABLES :

| EI rencontrés en typologie 1 | Classification ABM | Fréquence de survenue (%^G total des tentatives) N=602 |
|--|---------------------------|---|
| Erreur ou anomalie d'administration lors de la stimulation ovarienne | A1a | 3 (0,5%) |
| SHSO avec hospitalisation | A1b | 5 (0,8%) |
| SHSO sans hospitalisation mais nécessitant un traitement par héparine de bas poids moléculaire (HBPM), arrêt de travail d'au moins une semaine, arrêt de la tentative... | A1d | 30 (5%) |
| Maladie transmissible ou événement infectieux chez la patiente | A2b | 1 (0,17%) |
| Altération grave des gonades | A2d | 1 (0,17%) |
| Grossesses extra utérines ou grossesses multiples | A2e | 22 (3,7%) |
| Indisponibilité d'équipement au cours d'un acte clinique ou biologique d'AMP avec perte de chance de procréation | C1b | 2 (0,34%) |

- On note également la survenue dans quatre cas d'un second EI associé, au cours d'une même tentative (typologie 2) : **un A1c, un A1d et deux A2e.**

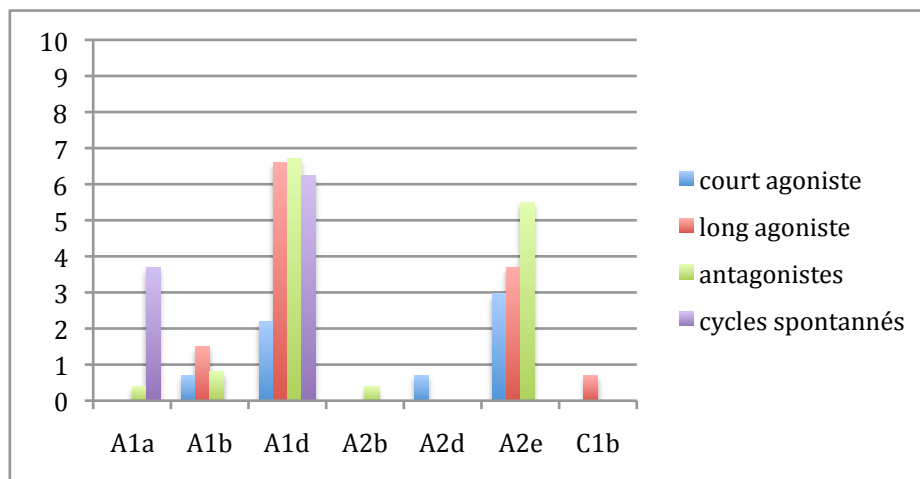
Figure I : Pourcentage des EI de typologie 1 en fonction de l'âge



| Catégorie d'âge | Principaux EI retrouvés en typologie 1 | Fréquence de survenue (% ^G total des tentatives) N=602 |
|-----------------|--|--|
| Moins de 30 ans | SHSO non hospitalisé avec traitement par HBPM, arrêt de travail... (A1d) | 7,5% des tentatives pour la catégorie |
| | GEU, Grossesses multiples (A2e) | 6,5% |
| 30 – 34 ans | SHSO non hospitalisé avec traitement par HBPM, arrêt de travail... (A1d) | 5,6% des tentatives pour la catégorie |
| | GEU, Grossesses multiples (A2e) | 4,1% |
| 35 – 39 ans | SHSO non hospitalisé avec traitement par HBPM, arrêt de travail... (A1d) | 5% des tentatives pour la catégorie |
| | GEU, Grossesses multiples (A2e) | 3% |
| 40 ans et plus | SHSO avec hospitalisation (A1b) | 1,5% des tentatives pour la catégorie |
| | Altération grave des gonades (A2d) | 6,5% |

- Les moins de 30 ans présentent un **A1e** en typologie 2 et les 35-39 ans un cas d'accident thromboembolique ou **A1c** ainsi qu'un cas d'**A2e** dans la même typologie.

Figure II : Pourcentage des EI de typologie 1 en fonction du type de protocole de SO mis en œuvre

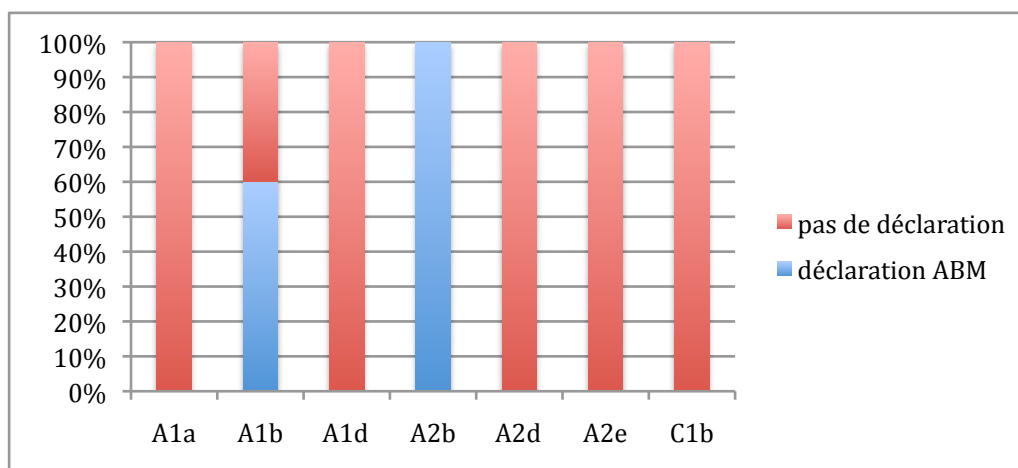


- Les tentatives dont le protocole de SO utilise des antagonistes représentent **40%** des EI répertoriés (pour rappel, ces mêmes tentatives représentant 40,2% des tentatives totales).
- L'EI de type **A1d** (SHSO non hospitalisé mais traité par HBPM ou arrêt de la tentative) possède au sein de la catégorie « type de protocole », le taux de survenue le plus important, soit : **6,6%** en long-agoniste, **6,7%** en antagoniste et **6,3%** en cycle spontané.
- Au cours des protocoles dit court-agoniste l'EI le plus rencontré est du type **A2e** (GEU et grossesses multiples) et représente **2,96%** des tentatives utilisant ce type de protocole.
- Les tentatives en cycle spontané représentent le taux le plus important d'**A1a** (erreur ou anomalie d'administration des traitements relatifs à la SO) soit **3,7%**.

C. EVENEMENTS INDESIRABLES ET DECLARATION AUPRES DE L'ABM :

- **Nous observons que sur les 64 tentatives présentant un EI, 4 d'entre elles ont bénéficié d'une déclaration auprès de l'ABM.** A noter que 4 tentatives présentant un incident présentent également un effet indésirable.

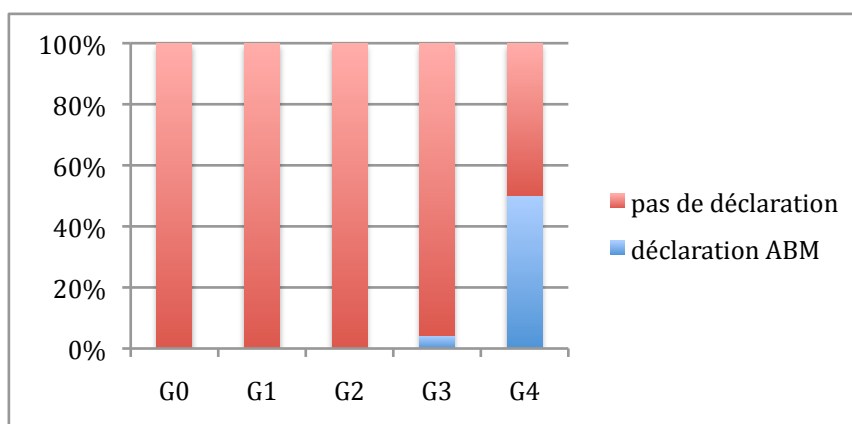
Figure III : Pourcentage des EI de typologie 1 déclarés auprès de l'ABM



- Les EI de type **A1b** et **A2b** bénéficient de déclaration auprès de l'ABM à hauteur respective de **60%** (soit trois des cinq A1b) et **100%** (un seul A2b).
- Pour les EI de typologie 2 on note **un A1c, un A1d et deux A2e**. Ici, le seul EI de type **A1d** bénéficie de déclaration auprès de l'ABM.

D. DEGRES DE GRAVITE ET DECLARATION AUPRES DE L'ABM :

Figure IV : Pourcentage des déclarations auprès de l'ABM en fonction du degré de gravité



- On note que les EI sont déclarés, en partie, à partir d'un degré de gravité considéré comme G3 selon l'échelle de gravité éditée par l'ABM (cf. annexe 2) c'est à dire, grave et comprenant possiblement une hospitalisation de plus de 24 heures, une intervention médicale ou chirurgicale, une incapacité fonctionnelle mineure, une altération importante du résultat de la tentative, une disparition des chances de procréation sur la tentative... Soit **4,4%** des EI classés en **G3** (2 tentatives sur les 43 présentant un EI classé en G3) et **50%** des EI classés en **G4** (deux des quatre tentatives présentant un EI classé en G4). Le degré de gravité G4 comprend par exemple les hospitalisations de plus de sept jours, une incapacité fonctionnelle majeure, une mise en jeu du pronostic vital, une disparition définitive des chances de procréation pour le couple...
- Nous n'observons la survenue d'aucun EI de gravité G5 (décès pendant la procédure AMP ou incapacité fonctionnelle majeure permanente).

E. HOSPITALISATION ET DECLARATION AUPRES DE L'ABM :

- La survenue d'EI au cours des tentatives a mené à une hospitalisation de moins de 24 heures, 14 de plus de 24 heures et 5 de plus de sept jours.
- Il y a eu déclaration auprès de l'ABM pour **un cas** d'hospitalisation de plus de 24 heures sur les 14 enregistrés ce qui représente ici 7,1% de déclaration.
- Pour les hospitalisations de plus de 7 jours on observe qu'il y a eu déclaration dans **trois cas** sur 5 (60%).

F. INTERVENTION CHIRURGICALE ET DECLARATION :

- On observe que **13 tentatives (0,7%)** au cours desquelles est survenu un EI a demandé une intervention chirurgicale afin d'exclure tout dommage ou infirmité corporelle.
- **3** des 13 tentatives (**23,1%**) avec chirurgie ont donné lieu à une déclaration auprès de l'ABM.
- Au final, 3 des 4 tentatives ayant été déclarées ont nécessité une intervention chirurgicale.

G. DIMINUTION DE PERFORMANCE DU PROCESSUS ET DECLARATION :

- Nous avons **4 tentatives** dont la survenue d'EI a provoqué une diminution de la performance du processus et entraîné une déclaration à l'ABM. **Une** seule de ces 4 tentatives montre une diminution de la performance du processus avec altération importante du résultat, les trois autres n'en ayant entraîné aucune.
- Il y a **une seule tentative** (6,3%) déclarée avec une altération importante de son résultat parmi les 16 observées au total.

H. PERTE DE CHANCE DE PROCREATION ET DECLARATION :

- On compte 19 tentatives où l'EI a entraîné une perte de chance de procréation sur la tentative dont une a fait l'objet d'une déclaration à l'ABM (5,3%).
- Deux tentatives ont provoqué une perte de chance de procréation définitive pour le couple dont une a été déclarée (50%).

I. ISSUE DES TENTATIVES ET DECLARATION :

- Sur les 281 tentatives qui se sont soldées par un échec de grossesse, une tentative a nécessité une déclaration auprès de l'ABM.
- On retrouve également une tentative déclarée sur les 35 dont l'issue a été l'avortement spontané précoce.
- Lorsqu'il y a eu prématurité soit 15 tentatives, on retrouve une tentative déclarée à l'ABM.
- La dernière tentative déclarée se retrouve dans le cadre de déprogrammation (mauvaise réponse ovarienne à la SO, ovulation non contrôlée avant la ponction ovocytaire, risque de SHSO trop important...) ce qui correspond à 67 tentatives au total sur la durée de l'étude.

J. ISSUE DES TENTATIVES ET EVENEMENTS INDESIRABLES DES
 TYPOLOGIES 1 ET 2 :

| Issue de la tentative | Nombre de tentatives N=602 | EI retrouvés en typologie 1 | EI retrouvés en typologie 2 |
|---|-------------------------------|--|------------------------------------|
| Pas de grossesse | 281 | 3 SHSO non hospitalisés, 1 événement infectieux, 1 indisponibilité d'équipement. | 1 altération grave des gonades. |
| Avortement Spontané Précocose | 30 | 2 SHSO hospitalisés, 2 SHSO non hospitalisés, 1 GEU ou grossesses multiples. | |
| Accouchement à terme (dont 7 accouchements où les dossiers ne fournissent pas assez d'informations) | 116 | 9 Grossesses multiples, 12 SHSO non hospitalisés. | |
| Accouchements prématurés | 15 | 7 Grossesses multiples | |
| Déprogrammation | 67 | 1 SHSO hospitalisé, 9 SHSO non hospitalisés, 3 erreurs ou anomalies d'administration. | |
| Echec de fécondation | 20 | AUCUN | AUCUN |
| Echec culture prolongée | 30 | AUCUN | AUCUN |

- Pour les EI classés A2e (grossesses multiples et grossesses extra utérines) on note de plus la survenue de **cinq grossesses extra utérines, une interruption thérapeutique de grossesse et une mort fœtale in utéro.**
- Enfin, on ne note aucun EI concernant les tentatives dont l'issue est le blocage ou involution embryonnaire et la présence d'ovocytes atrétiques ou immatures.

K. INFORMATION CONCERNANT LE SUIVI MEDICAL APRES LA FIN DE LA TENTATIVE :

- On note que dans 591 tentatives (98,2% du total des tentatives) les professionnels ayant pris en charge le couple en procédure FIV bénéficient d'informations suffisantes sur le suivi médical à court terme des patientes, notamment concernant les suivis obstétricaux lorsqu'il y a grossesse évolutive et suivi réalisé par un professionnel n'appartenant pas au centre FIV de Belledonne. On rappelle qu'il y a sept tentatives pour lesquelles les dossiers médicaux étaient incomplets.
- Neuf grossesses menées à terme ne fournissent pas d'information sur le suivi de grossesse, l'accouchement ou le post partum mis à part sur l'issue de la tentative qui est l'accouchement à terme.

DISCUSSION

1. LIMITES DE L'ETUDE

A. COHERENCE INTERNE DE L'ETUDE :

A. Exhaustivité et perte d'information :

Pour des raisons pratiques notamment d'accès au cabinet d'un des praticiens du centre et d'accès au dossiers médicaux de ce même praticien dont les informations recherchées étaient réparties entre le secrétariat AMP du centre, le cabinet de consultation du praticien et le laboratoire du centre localisé sur la clinique Belledonne nous avons décidé d'exclure les tentatives initiées par le praticien en question soit 194 des 801 tentatives de FIV de l'année 2010. Nous n'avons donc pas un état des lieux exhaustif des pratiques au sein du centre FIV de Belledonne.

Nous avons également sur les 602 tentatives éligibles dont nous avons recueilli les informations intéressant l'étude, un défaut d'information ou des dossiers médicaux introuvables pour cinq tentatives qui constitue également une perte d'information.

B. Biais d'information :

La multitude des sources d'information peut être à l'origine d'erreur de retranscription entre les différentes sources d'une part et entre la source utilisée et le recueil de données d'autre part. On retrouve ainsi, le listing des tentatives de l'année 2010 qui est issu du *logiciel infoFIV* et qui donne certaines informations. Quelquefois ces informations sont contradictoires par rapport aux mêmes informations retrouvées dans le dossier médical. Dans ces cas là, nous prenons en compte l'information retrouvée dans le dossier médical car rempli par le praticien lui même. Il faut noter que ce logiciel est principalement utilisé par les médecins biologistes au laboratoire et par les secrétaires médicales au niveau du secrétariat AMP du centre mais quasiment jamais par les praticiens cliniciens eux-mêmes.

Nous avons donc le dossier médical individuel de la patiente et de son conjoint où nous retrouvons l'ensemble des informations cliniques (prise en charge, diagnostic d'infertilité, procédure FIV mise en œuvre et son déroulement, suivi post-FIV et même suivi général gynécologique quand il y a lieu), le dossier biologique avec les informations relatives à l'accueil des gamètes, leur conditionnement, la fécondation

in vitro proprement dite avec ou sans micro-injection, la culture embryonnaire et le devenir des embryons et des gamètes. En dernier lieu, les informations sont en partie mises en commun grâce au *logiciel infoFIV* c'est à dire que les biologistes rentrent les informations relatives à leur domaine de compétence et les secrétaires médicales, qui centralisent les dossiers cliniques le temps de la prise en charge de la procédure FIV, rentrent les informations cliniques. Il n'y a cependant aucune trace d'informations relatives à d'éventuels EI. On note également que deux praticiens du centre utilisent l'informatisation des données dans un logiciel autre, commun entre leurs cabinets respectifs. Ce qui a demandé de consulter en plus du dossier médical classique, ce logiciel pour les tentatives qui ont été initiées par leurs soins.

D'autre part, concernant le SHSO non hospitalisé, le diagnostic n'était pas clairement noté dans la feuille de suivi du dossier clinique. Il fallait donc regarder les résultats biologiques post-transfert où il était noté à ce niveau, la lecture du clinicien et la prise en charge qu'il décidait en fonction du taux d'œstradiol plasmatique et de la symptomatologie clinique décrite par la patiente. On observe dans ce cadre là que la prise en charge variée en fonction du taux d'œstradiol plasmatique et du clinicien référent. Nous développerons cette notion plus loin dans la discussion mais il est important de noter ce biais car dans certains cas, en fonction du clinicien, la prise en charge prophylactique du SHSO diagnostiqué était plus précocement décidé par rapport à d'autres cas non étiquetés comme étant un SHSO donc non enregistrés en tant que tels.

B. COHERENCE EXTERNE DE L'ETUDE :

L'étude ne fournit qu'un faible niveau de preuve scientifique étant donné qu'il s'agit d'une étude descriptive réalisée au sein du seul centre FIV de Belledonne.

De plus, on note qu'il y a un faible impact sur la pratique professionnelle car l'étude est rétrospective et non prospective ce qui en améliorerait l'impact.

C. PERTINENCE DE L'ETUDE :

Pour identifier la survenue d'un EI nous nous sommes appuyés sur la nomenclature mise en place par l'ABM (cf. annexe 1) et mise à disposition des CLA. Il en est de même pour ce qui en découle c'est à dire le degré de gravité par exemple.

Nous avons également défini deux autres types d'EI qui nous paraissaient essentiels et qui dans la nomenclature des typologies de l'ABM étaient dénommés "autres". A savoir qu'un EI de type A1d correspond à un SHSO non hospitalisé mais nécessitant un traitement préventif par HBPM, un arrêt de travail, un suivi biologique régulier et dans certains cas l'interruption de la tentative avec abandon du transfert embryonnaire. Un EI de type A2e correspond quant à lui à la survenue d'une GEU que nous rapprochons de la qualité du transfert ou d'une grossesse multiple mettant en cause le transfert de plusieurs embryons (au minimum deux) dans la majorité des cas.

2. ANALYSE ET COMPARAISON DES RESULTATS

A. CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION ETUDIEE :

Notre étude montre que la moyenne d'âge des patientes ayant recours à une procédure FIV au centre de Belledonne est de 34 ans avec une plus forte proportion pour la catégorie d'âge 35-39 ans représentant 39,4%. Les chiffres nationaux du Royaume Uni, pays précurseur dans le domaine de l'AMP, montre une tendance identique avec 39,4% des cycles de FIV débutés chez des patientes âgées de 35 à 39 ans et 41,6% chez les 18-34 ans [3]. Sur le centre Belledonne les moins de 30 ans représentent 16,1% et les 30-34 ans, 33,1% ce qui tend également à se rapprocher des tendances observées Outre-Manche. Ces chiffres sont corroborés par le recul constant de l'âge de la première maternité évalué à 30 ans en moyenne en France en 2009 [6]. De manière plus générale selon les chiffres de l'ESHRE la majorité des traitements AMP sont effectués chez des femmes âgées de 30 à 39 ans [2].

Les tentatives dont le protocole de SO utilise un antagoniste de la GnRH représentent 40,2% sur le centre Belledonne alors que classiquement il s'agissait du protocole de deuxième intention dans les cas d'échec des protocoles longs utilisant des agonistes de la GnRH et considérés comme étant de bon pronostic [7]. La tendance actuelle tend à utiliser de plus en plus les antagonistes dans le cadre de la prévention du SHSO d'autant plus s'il existe d'importants facteurs de risque ou un antécédent d'hyperstimulation en protocole long notamment [8].

B. EVENEMENTS INDESIRABLES : CARACTERISTIQUES ET COMPARAISON :

Nous avons pu relever au cours des procédures FIV initiées au sein du centre, la survenue de 64 EI en typologie 1 et de quatre en typologie 2 répartis en 64 effets indésirables et quatre incidents. Les chiffres nationaux 2010 de l'ABM font état de 350 déclarations soit 369 EI survenus et répartis en 270 effets indésirables et 99 incidents.

- EI relatifs à une stimulation ovarienne ou au traitement associé :

Sur le centre Belledonne nous avons observé 40 EI relatifs à une SO (typologie 1 et 2 confondues) dont 31 SHSO sans hospitalisation mais avec mise en place d'un traitement par HBPM, arrêt de travail si nécessaire, voire arrêt de la tentative à différents niveaux (avant la ponction ovarienne ou avant le transfert embryonnaire) dans neuf cas. Un seul de ces 31 cas a fait l'objet d'une déclaration à l'ABM. Ce seul cas est relevé en typologie 2, il y a donc une forte probabilité que la déclaration ait été motivée par l'EI enregistré en typologie 1 et non par ce dernier en tant que tel. Au niveau national le rapport annuel de l'ABM révèle que 17 cas de même type ont fait l'objet d'une déclaration sur les 200 EI relatifs à une SO et sont classés comme étant graves (cf. annexe 2) [3]. On peut donc dire qu'ici la notion de gravité n'est pas un facteur prédominant dans le choix du praticien d'effectuer une déclaration.

A l'inverse, on compte sur le centre, cinq cas de SHSO avec hospitalisation dont trois ont été déclarés. De même au niveau national, l'ABM note 153 déclarations concernant un SHSO avec hospitalisation sur les 200 EI concernés [3].

Il semble donc que le **critère hospitalisation** soit un élément décisionnel de déclaration important malgré l'obligation réglementaire de déclarer l'ensemble des EI. De manière plus précise pour le centre, trois des quatre cas déclarés (60%) ont nécessité une hospitalisation de plus de sept jours.

Ces résultats peuvent s'expliquer par les différents degrés de gravité d'un SHSO et ses complications.

En effet, un SHSO d'intensité légère est cliniquement défini par une distension abdominale légère, des douleurs abdominales modérées, nausées, vomissements et une augmentation de la taille des ovaires. Dans ce cadre là, l'incidence varie selon les études entre 8 et 23%, ne présente pas de risques de complications graves à

l'exception de la torsion d'annexe et peut être considéré comme attendu [9;10]. La prise en charge ne nécessite pas l'hospitalisation mais une surveillance clinique et paraclinique (dosage biologiques, échographie pelvienne) stricte, une bonne hydratation, au besoin un traitement antalgique et anti-émétique et une abstention de rapports sexuels pour éviter le risque éventuel de torsion d'annexe [11].

Pour les formes modérées à sévères dont l'incidence varie respectivement de 1 à 6% et de 0,2 à 1,8% (0,008% dans le cas des formes très sévères), l'hospitalisation est envisagée lorsqu'il y a présence de douleurs abdominales, d'une ascite sous tension, de nausées et vomissements ne répondant pas aux anti-émétiques de première intention, une dyspnée, une tachycardie ou une hypotension. Elle est rendue obligatoire en présence d'une oligurie sévère voire anurie ou s'il existe des perturbations biologiques importantes (hyponatrémie, hyperkaliémie, hémococoncentration >45%, hyperleucocytose, élévation des enzymes hépatiques et de la créatinine sérique, diminution de la clearance). Dans ce cadre là, l'hospitalisation comprend la surveillance clinique et biologique, de la diurèse, une échographie abdomino-pelvienne, une radiographie du thorax, un électrocardiogramme ou une échographie cardiaque (pour exclure un épanchement péricardique). La prise en charge comprend également un traitement intraveineux de réhydratation pour maintenir la tension artérielle et la diurèse (correction de l'hypovolémie et de l'hypoperfusion rénale) mais adaptée pour éviter une aggravation de l'ascite, l'utilisation possible de diurétique pour rétablir la diurèse (une fois l'hypovolémie corrigée), une ponction d'ascite et/ou pleurale, un traitement anticoagulant par HBPM à doses isocoagulantes (si antécédents thromboembolique ou thrombophilie) et possiblement une chirurgie conservatrice dans les cas de torsion d'annexe ou d'hémorragie interne sur rupture ovarienne.

Dans les cas les plus graves, il faut envisager une prise en charge en service de réanimation d'autant plus si les traitements cités ci-dessus sont inefficaces [9;10;11].

Il peut donc y avoir une sorte de confusion entre le degré de gravité du SHSO tel que défini ci-dessus et la classification du degré de gravité de l'EI établit par l'ABM. En d'autres termes, un SHSO entraînant par exemple le renoncement au transfert embryonnaire même s'il s'agit d'une hyperstimulation ovarienne légère c'est à dire non grave et dans le cas où la congélation des embryons n'est pas possible, entraînera une perte d'embryons avec disparition des chances de procréation sur la tentative donc un degré de gravité G3 selon la classification de l'ABM.

Autre remarque importante, le fait que sur la grille listant les EI fournie aux professionnels de l'AMP n'apparaisse pas la description du SHSO sans hospitalisation. Cela n'incite pas le professionnel à la déclaration alors qu'il y a clairement des répercussions sur la bonne poursuite du processus lui-même, sur l'état physique des patientes et sur le possible besoin d'introduire un traitement quotidien et des contrôles biologiques multiples.

Lorsque l'on regarde la survenue du SHSO sans hospitalisation au terme des tentatives menées en protocole antagoniste et long-agoniste, nous n'observons pas de différence significative, soit respectivement une incidence de 6,7% et de 6,6%. Ce résultat doit être mis en perspective avec les caractéristiques de la population qui ont rendu préférable l'utilisation d'antagonistes non référencés dans cette étude. Il s'agit des facteurs de risque d'hyperstimulation comme l'âge de moins de 35 ans (dans notre étude les femmes de moins de 30 ans ont présenté un SHSO ne nécessitant pas d'hospitalisation à hauteur de 7,5% d'entre-elles, ce qui représente la classe d'âge la plus touchée par ce phénomène), le faible indice de masse corporelle, la présence d'un syndrome des ovaires micropolykystiques, une thrombophilie, un antécédent d'accident thromboembolique ou encore un antécédent d'hyperstimulation ovarienne lors d'une précédente SO [12].

Des thromboses artérielles ou veineuses peuvent survenir dans un contexte de modification de l'hémostase rencontrée surtout lors d'hyperstimulations ovariennes sévères. L'état d'hypercoagulabilité est engendré par l'hyperestrogénie induite lors de la SO et/ou de la grossesse [11]. L'ABM fait état de sept cas d'accident thromboembolique déclarés en 2010 [3]. Au niveau local du centre Belledonne nous avons noté la survenue d'un seul cas en typologie 2 intervenu dans la catégorie des femmes âgées de 35 à 39 ans.

Cet EI s'est produit en association avec un SHSO ayant nécessité une hospitalisation (typologie 1), ce double cas n'a pas engendré de déclaration de la part du centre. La prévention primaire réside dans l'identification des patientes à risque de thrombose d'une part (âge de plus de 40 ans, thrombophilie héréditaire ou acquise, antécédent personnel d'accident thromboembolique, varices superficielles ou profondes, anomalies du métabolisme lipidique, tabagisme, traitements estrogéniques, obésité...) et dans le contrôle de la SO afin d'éviter un SHSO sévère.

Pour cela il faut **identifier initialement les patientes à risque élevé de SHSO sévère** (détaillés précédemment), mettre en place un protocole de SO adapté : SO modérée voir cycle spontané, annulation éventuelle de la tentative, "coasting" (arrêt temporaire des injections de gonadotrophines pour obtenir une atresie folliculaire avant le déclenchement de l'ovulation), doses plus faibles d'hCG et transfert monoembryonnaire. Il faut parfois mettre en place un traitement par HBPM soit pendant la phase d'hyperstimulation pour une durée variable en fonction de l'obtention ou non d'une grossesse, soit à partir de la ponction ovarienne pour les faibles risques de thrombose ou encore dès le début de la SO en cycle spontané pour les risques modérés. Les procédures d'AMP sont fortement déconseillées voire contre indiquées chez les femmes présentant par exemple un déficit en antithrombine 3 ou encore un syndrome des antiphospholipides [11;13].

Une étude récente montre l'utilité des agonistes de la dopamine (cabergoline, bromocriptine ou quinagolide) qui inhibent sélectivement la perméabilité vasculaire sans agir sur l'angiogénèse et donc, améliore le SHSO chez les patientes à risque. Elle démontre aussi une action préventive des agonistes de la dopamine dans les formes modérées [14].

Au vu du nombre et de la gravité des EI relatifs à la SO ou au traitement associé, il paraît essentiel que les déclarations soient des plus exhaustives afin d'avoir un véritable état des lieux, un référentiel précis pour la prise en charge des couples en AMP et pouvoir ainsi proposer une procédure sûre et adaptée à chaque patiente. L'identification des patientes à risque est un outil de prévention essentiel tout comme le monitoring ovarien (nombre et taille folliculaire) associé aux résultats biologiques (taux d'estradiol) qui permet d'adapter la prise en charge en fonction de l'évolution de ces paramètres pour chacune d'elles. Sur ce dernier point les auteurs ne s'accordent pas tous en fonction des études menées, par exemple, un taux d'estradiol plasmatique >800 pg/ml au neuvième jour de la SO et >3000 pg/ml le jour de l'injection d'hCG doit être un signe d'alerte pour le clinicien, d'autant plus s'il est associé à un nombre d'ovocytes supérieur à 30 où l'on retrouve une incidence du SHSO égale à 80% [12].

Selon les équipes, le transfert embryonnaire doit être retardé voire annulé lorsque le taux plasmatique d'estradiol dépasse les 3000 pg/ml alors que pour d'autres il s'agit de dépasser un taux de 4500pg/ml [15].

- EI relatifs à un acte AMP (ponction ovocytaire, transfert embryonnaire...) :

L'ABM fait état de 76 EI relatifs à un acte AMP soit 20,6% de la totalité des EI déclarés et répartis en 37 complications post-opératoires ou anesthésiques (49%), 26 événements infectieux (34%), trois altérations graves des gonades et 10 autres types. Les complications post-opératoires sont définies par exemple par la survenue d'un hémopéritoine ou d'une complication hémorragique et les événements infectieux par un abcès de l'ovaire ou encore une pelvipéritonite. Ces deux derniers types d'EI sont majoritairement déclarés comme étant des EI graves avec 35 des 37 complications post-opératoires et anesthésiques et 25 des 26 événements infectieux [3]. Dans notre étude, nous ne retrouvons aucune complication post-opératoire ou anesthésique, un événement infectieux (0,2% des tentatives), un cas d'altération grave des gonades (0,2%) et 24 EI (22 en typologie 1 et deux en typologie 2 donc associés à un autre EI) classés "autres" dans lesquels nous avons décidé de regrouper les grossesses multiples et les grossesses extra utérines.

Nous avons remarqué que le seul événement infectieux retrouvé a fait l'objet d'une déclaration et était classé comme grave avec un degré de gravité considéré en G4. Son origine consiste en une inoculation de germes vaginaux, d'une réactivation d'une infection pelvienne latente ou encore de la ponction accidentelle d'une anse intestinale. Les complications principales sont l'abcès ovarien ou utérin. La symptomatologie consiste en une douleur abdominale associée à un état fébrile et demande une hospitalisation immédiate. L'échographie permet la visualisation de l'abcès et le traitement passe par un drainage opératoire avec mise en place d'une antibiothérapie. Dans les cas sévères, il est parfois nécessaire de procéder à une ovariectomie/hystérectomie [16]. Le cas présent de notre étude a nécessité une hospitalisation de plus de sept jours, une annexectomie bilatérale engendrant donc une perte de chance définitive de procréation pour le couple puisque cette tentative s'était soldée par un échec de grossesse. Notons qu'il s'agit d'un contexte d'endométriose et que le germe incriminé était *Escherichia coli*.

Un des facteurs de risque d'abcès ovarien est la présence d'endométriome ovarien.

Une antibioprophylaxie pour toutes les PO ou uniquement dans les cas reconnus de risque infectieux ne présente pas d'intérêt selon les études menées.

La seule prévention reste l'asepsie avec une désinfection vaginale soigneuse [16]. Dans le centre Belledonne, la découverte ou la notion d'antécédents d'endométriose ovarienne font proposer une antibioprofylaxie systématique.

La question du nombre d'embryons à transférer pose le problème des grossesses multiples considéré comme la complication la plus fréquemment rencontrée en AMP, du fait de la morbi-mortalité maternelle significativement plus élevée que lors des grossesses simples, ainsi que du taux de complications néonatales (prématurité, petit poids de naissance, mort fœtale in utéro...) également plus important par rapport aux singletons. N'apparaissant pas non plus tel quel dans la nomenclature AMP vigilance nous avons décidé de la classer en A2e. On observe dans notre étude que sept des 15 accouchements prématurés et 10 des 116 accouchements à terme sont issus de grossesses multiples. De plus, une interruption thérapeutique de grossesse (pour un syndrome transfuseur-transfusé dans le cadre une grossesse monochoriale-monoamniotique) et une mort fœtale in utéro (contexte identique à celui rencontré pour l'interruption thérapeutique de grossesse) augmente aussi la proportion des complications survenues lors de ces grossesses (soit neuf complications sur les 19 cas de grossesses multiples que compte l'étude).

En Europe, le taux moyen de grossesses multiples a progressivement diminué en passant de 26,9% en 2000 à 20,8% en 2006 (19,9% de grossesses gémellaires et 0,9% de grossesses triples). La tendance observée de manière homogène consiste à diminuer le nombre d'embryons transférés pour éliminer les gestations multiples de haut rang. On observe une augmentation entre 2005 et 2006 du taux de transfert d'embryon unique de 20% à 22,1% mais également de 56,1% à 57,3% pour les transferts de deux embryons [2]. La même année le registre FIVNAT enregistrait en France un nombre moyen d'embryons transférés par femme de 2,2 et établissait un taux de grossesses gémellaires en procédure FIV estimé entre 20-25% et 0,5-3% pour les grossesses triples [17]. En 2009, le rapport annuel de l'ABM fait état d'un nombre moyen d'embryons transférés par tentative de FIV égale à 1,8 [3]. On voit donc ici se dessiner la volonté de réduire le nombre de grossesses multiples en diminuant le nombre d'embryons transférés.

En 2010, au Royaume Uni, le transfert de deux embryons représentait 64,8% des transferts et celui d'embryon unique 30,8%. Dans ce cadre là, le taux de grossesses multiples en 2010 tous âges confondus était de 22,2% contre 25,2% en 2009.

On observe entre ces deux années, pour les 18-34 ans, une baisse du taux de grossesses multiples de 2,5% et une augmentation de 2,4% pour les 43 ans et plus. Cette baisse peut s'expliquer par une politique nationale mise en place en 2007 de réduction des risques liés aux grossesses multiples passant par une diminution de leur incidence. A ce titre, il est fixé un taux de natalité maximal issu de grossesses multiples par centre proposant une AMP.

La Human Fertility and Embryology Authority (HFEA) fixe un nombre maximal d'embryons transférables en fonction de l'âge, soit deux embryons pour les moins de 40 ans et trois embryons pour les 40 ans et plus [5]. Certains pays dont notamment les pays scandinaves développent depuis plusieurs années la politique du transfert d'embryon unique ou « single embryo transfer » (SET) pour réduire de manière drastique le nombre de grossesses multiples. Cette politique doit intégrer les chances de grossesse du couple et le risque de grossesse multiple. Pour cela, certains critères propres à chaque couple doivent être considérés, notamment : l'âge de la femme, la conception préalable spontanée ou après AMP, l'indication de l'AMP, la maturation endométriale, la normalité de l'utérus (absence de malformation utérine, de cicatrice post-césarienne ou de myomectomie), le stade embryonnaire au moment du transfert...[17]. Les études donnent des résultats contradictoires quant au taux de grossesse obtenu en fonction du nombre d'embryons transférés. Pour certains, il y a diminution des chances de naissance vivante dans les cycles où le SET est préféré aux transferts de deux embryons alors que dans d'autres le taux de naissance est comparable. Dans le cadre des tentatives où le SET est envisagé certaines conditions doivent impérativement être présentes, à savoir : la patiente doit être âgée de 34 ans ou moins, la possibilité de cryoconservation des embryons surnuméraires obtenus, le nombre de tentatives de FIV/ICSI précédentes (première ou seconde tentative) et l'obtention d'au moins un embryon de bonne qualité dit "top quality" (embryon de type 4 selon la classification de Terriou c'est à dire une segmentation embryonnaire présente, un embryon au stade 4 cellules, l'absence de cellules irrégulières et l'absence de reste cytoplasmique) [5;18].

Les GEU sont au nombre de cinq et n'ont pas fait l'objet de déclaration. Le caractère attribuable au processus AMP reste difficile à assurer pourtant il est démontré que le taux de GEU est supérieur chez les femmes bénéficiant de ces techniques par rapport à la population générale [5]. Cependant, il faut nécessairement prendre en compte deux aspects.

Le premier consiste à ne pas omettre le fait que certaines pathologies féminines comme les antécédents de salpingite ou d'adénomyose sont des facteurs de risque de GEU et donc l'implication de la procédure FIV ne peut être totalement incriminée. Il faut secondairement considérer le transfert embryonnaire comme un risque en lui-même, c'est pour cette raison que nous avons décidé de les recenser.

L'ABM ne fournit pas de chiffres concernant ce type d'EI du fait certainement du manque de certitude scientifique de l'implication de la procédure de transfert.

Pour améliorer la procédure de transfert, certaines techniques se développent comme l'échoguidage permettant de visualiser l'endroit le plus propice pour le remplacement embryonnaire afin de minimiser le risque de passage tubaire de l'embryon ou bien encore le transfert d'un embryon au stade blastocyte qui de par sa taille diminuerait également la possibilité de passage de l'ostium tubaire [17;18].

Dans tous les cas, la prévention des risques demande du praticien, la mise en balance des risques spécifiques de chaque procédure avec les facteurs de risque que présente la patiente afin de choisir la technique la mieux adaptée.

Un autre problème n'a pas pu être évalué lors de l'étude, il s'agit du risque de malformation et d'anomalie génétique retrouvé chez les fœtus et les enfants issus de l'AMP. Il faut comprendre que dans la population générale tout enfant vient au monde avec un risque de malformation ou d'anomalie génétique de l'ordre de 3% et que les enfants issus de l'AMP présentent un risque environ deux fois plus important. Il semble pourtant que ce risque soit le même entre les enfants issus de couples infertiles mais conçus spontanément et ceux conçus grâce aux techniques d'AMP. Il paraît donc logique que l'augmentation du risque en AMP soit principalement dû aux caractéristiques génétiques et chromosomiques parentaux [5;19]. La FIV classique et davantage l'ICSI court-circuitent les barrières de la sélection naturelle avec une possible transmission d'anomalie chromosomique parentale préexistante, l'absence de sélection naturelle des spermatozoïdes ou encore l'altération possible des gamètes au cours des micromanipulations.

Dans la littérature les données sont contradictoires mais l'on s'accorde à dire qu'il n'y a quasiment pas de différence entre le taux de malformations observé suite à une FIV classique par rapport à une ICSI. Le risque génétique est difficile à évaluer pour deux raisons. L'une d'elles étant l'élimination des embryons porteurs d'anomalies majeures avant l'implantation. L'autre concerne les anomalies silencieuses à la naissance non décelées comme une anomalie de structure équilibrée, qui peut passer inaperçue jusqu'au moment de procréer, révélée par des difficultés de conception ou une hypofertilité...[19;20].

En France, il n'existe pas de registre exhaustif de suivi des enfants issus de l'AMP. Une initiative de type privé "follow up" donne cependant une idée assez précise de ce suivi jusqu'à l'âge de 18 mois.

- EI relatifs aux gamètes ou embryons :

Dans cette catégorie d'EI, l'ABM en dénombre 40 en 2010 dont la totalité sont des incidents repartis en 26 incidents non graves (G1 et G2) et 14 graves (G3 à G5). Elle regroupe les EI survenus pour cause de matériel défectueux, de maladresse, de perte de traçabilité ou encore de méthodes de conservation et décongélation inappropriées [3]. Nous ne retrouvons aucun EI de ce type dans notre étude même après consultation des dossiers biologiques et ceci quelque soit l'issue de la tentative (déprogrammation, échec de fécondation, échec de culture prolongée, fécondation anormale, blocage ou l'involution embryonnaire, présence d'ovocytes atrétiques ou immatures ou qualité embryonnaire insuffisante pour le transfert).

Dans ce cadre, l'origine peut être spermatique comme une infection de l'échantillon lors du recueil, une nécrospermie, une cryptozoospermie, une absence, déficience ou anomalie de la libération des facteurs activateurs de l'ovocyte. L'origine peut également être ovocytaire avec par exemple une immaturité (12% des ovocytes recueillis), une dégénérescence (10% des ovocytes recueillis), un polydysmorphisme ou une anomalie des facteurs de traduction du signal spermatique au système contrôlant le cycle cellulaire de l'ovocyte. Les possibles, bien que rares, problèmes techniques sont par exemple en ICSI une inefficacité de lésion membranaire du flagelle, une adhérence du spermatozoïde à la pipette, une micro-injection tangentielle ou oblique provoquant une distorsion de l'ovocyte, une rupture de la membrane plasmique opposée au point d'injection [21].

Il faut comprendre la complexité de prise en charge des gamètes et embryons in vitro et la multitude des étapes, manipulations et intervenants ce qui peut occasionner divers incidents. Il faudrait alors réaliser une étude prospective analysant ce qui se passe par rapport à ce qui est préconisé dans les recommandations de bonnes pratiques [22].

Après consultation des médecins biologistes du centre il s'avère qu'ils ne notent pas systématiquement les EI survenant lors des procédures biologiques même lorsque cela concerne plusieurs tentatives. Ceci explique en partie l'absence de ce type d'EI dans notre étude. Les items proposés dans la grille de typologie mise à disposition par l'ABM sont considérés comme inadaptés à leur pratique.

De plus, l'absence de conséquences visibles, comme cela peut être le cas chez une patiente souffrant d'un effet indésirable à la suite d'un acte AMP, peut peut-être participer à ce manque d'implication. Là encore, une enquête prospective permettrait d'en connaître les raisons. Il semble important que le CLA prenne avis auprès des médecins biologistes de son centre pour évaluer leur implication dans le dispositif de vigilance et éventuellement proposer à l'ABM une variante de la grille de typologie plus adaptée à la pratique biologique. Il pourrait être intéressant de faire appel à des responsables qualité pour améliorer les pratiques en laboratoire.

- El relatifs à la structure :

On compte au niveau national 16 incidents déclarés de cet ordre dont 11 graves comme par exemple une brèche dans les bonnes pratiques ou une indisponibilité d'équipement. Notre étude retrouve deux EI de cette typologie qui n'ont pas bénéficié de déclaration alors que l'un d'eux a entraîné une déprogrammation de la tentative en cours avec une perte de chance de procréation sur la tentative. Ici encore le critère de gravité et de perte de chance de procréation n'incite pas à la déclaration.

C. ELEMENTS FORTS DES DECLARATIONS :

Nous observons clairement une sous notification des EI au profit de ceux de particulière gravité mais plus précisément certains éléments de l'EI semblent être plus associés au devoir de déclaration que d'autres.

Le degré de gravité G4 est associé à 50% des déclarations alors que le nombre de tentatives concernées est très réduit. Il en découle que l'hospitalisation de plus de sept jours, la nécessité d'intervention chirurgicale et la perte définitive des chances de procréation, malgré leur faible fréquence, sont associées à la majorité des déclarations. A l'inverse, une diminution de la performance du processus et l'issue de la tentative ne motivent visiblement pas les praticiens à déclarer.

Autre point à noter, il n'existe aucune déclaration faite après l'accouchement lorsque la tentative est un succès ce qui pose la question des EI de survenue à moyen et long terme. Le problème rencontré est que le suivi après AMP est principalement organisé autour de l'enfant. En effet, le praticien ayant pris en charge le couple en AMP n'est pas forcément le gynécologue effectuant le suivi habituel de ces femmes. Elles ne pensent pas, parfois de manière délibérée, à rappeler leur parcours en AMP lorsque survient une pathologie nouvelle. Certaines complications décrites dans la littérature sont donc de se fait difficilement évaluables comme le risque carcinologique et plus précisément celui du cancer des ovaires devant les traitements de la SO ou du sein, l'avancée de l'âge de la ménopause...[23]. Une étude néerlandaise récente montre que les femmes ayant reçu un traitement de SO lors de procédures FIV ont un risque accru de développer des tumeurs borderline de l'ovaire mais ce risque reste toutefois minime et des études plus approfondies devront être menées à l'avenir pour réaliser une véritable évaluation de ce risque [24].

On peut alors s'interroger sur les informations reçues par les femmes qui entrent dans une procédure d'AMP et qui concernent la possible survenue d'EI. Les patientes du centre FIV Belledonne dispose d'un livret d'accueil qui décrit par exemple, les différentes procédures et les aspects règlementaires. On trouve une liste des incidents devant amener la patiente à consulter en urgence ou non. Par exemple un motif de consultation en urgence est : « le gonflement de l'abdomen associé à des douleurs importantes en particuliers si situées au niveau des épaules ou lors de l'inspiration forcée », la symptomatologie d'un SHSO est donc ici décrite. La liste est peu exhaustive mais réunit les principaux critères de gravité.

Sont également décrits les principaux effets indésirables et leur fréquence de survenue : « SHSO,..., GEU (5%), risques associés à la technique de prélèvement ovocytaire ».

En outre, il est stipulé qu'en cas de grossesse le couple s'engage à transmettre au centre AMP les informations concernant l'issue de la grossesse et l'état de santé de l'enfant [25].

3. LE SYSTEME DE VIGILANCE : COMMENT AMELIORER L'EXHAUSTIVITE DES DECLARATIONS ?

En France la gestion des risques dans les établissements de soins passe par la mise en place de vigilances dans divers domaines (pharmacovigilance, hémovigilance, AMP vigilance...), le signalement et l'analyse des EI dont elles sont en charge. Le signalement est la base du traitement de l'erreur en médecine qui, par son exploitation et le retour d'expérience, doit aboutir à la correction et à la prévention des erreurs et des risques. C'est une obligation réglementaire et législative qui demande la transparence de la prise en charge médicale. Pourtant, tous les acteurs s'accordent à dire qu'il existe une sous déclaration massive des EI tous domaines confondus et internationalement reconnue.

- UNE PROTECTION JURIDIQUE DES ACTEURS DE SOINS ?

Une des hypothèses avancée est le contexte d'insécurité juridique dans lequel s'inscrit le signalement. En effet, il peut être perçu comme une délation ou un aveu de faute par l'auteur de l'EI et mener à une judiciarisation de la procédure alors qu'il n'y a pas nécessairement de conséquences dommageables chez le patient. A ce titre l'académie nationale de médecine préconise des mesures de protection juridique adaptées à l'instar de ce qui s'observe dans le code du travail, le code du commerce ou encore le code de l'aviation civile. De même, aux Etats-Unis, au Danemark et en Australie il existe une protection juridique interdisant tout recours en justice lorsque le signalement est volontaire. Il serait donc nécessaire d'insérer dans le code de la santé publique un texte législatif assurant une protection juridique des professionnels de santé qui signalent spontanément la survenue d'un EI au sein d'un établissement de soins. La difficulté réside dans l'interprétation erronée qui peut être faite de cette mesure à savoir une déresponsabilisation des acteurs de soins en totale opposition aux droits des malades [26].

- S'INSPIRER DU SYSTEME ANGLAIS PRECURSEUR DANS LE
DOMAINE ?

La HFEA, premier organe de contrôle des établissements proposant une AMP dans le monde, est initiée dès 1990. Elle est en charge de règlementer et d'inspecter l'ensemble des établissements proposant des techniques relevant du domaine de l'AMP et de la recherche sur l'embryon humain.

Ses rôles sont comparables à ce qui est observé en France avec l'ABM (avis sur la politique gouvernementale menée dans le domaine, tenir un registre national dont les données sont confidentielles, fournisseur d'informations au grand public, autorisation d'activité des centres, produire un guide de bonnes pratiques en fonction des connaissances scientifiques les plus récentes, contrôler et enquêter sur la survenue des EI). Le 05/06/2003, la HFEA introduit **un système d'alerte** concernant l'ensemble des EI pouvant avoir un effet délétère sur les soins apportés aux patients et s'apparentant à notre AMP vigilance. Il y a nécessairement désignation d'une "personne responsable" au sein de chaque centre accrédité avec des compétences et ordres de mission spécifiques comme l'on peut l'observer en France avec les CLAs. Il faut noter que le Royaume Uni possède un taux annuel de déclarations plus important qu'en France alors que le nombre de cycles initiés est plus faible (en 2006 : plus de 65 000 cycles en France contre 43 000 au Royaume Uni) donc une meilleure exhaustivité dans les déclarations d'EI [2;27].

Certaines différences sont pourtant observées. On note par exemple, que le rôle de la personne responsable a la charge de communiquer l'ensemble des informations relative à la survenue d'EI mais doit également superviser l'ensembles des procédures et équipements pour en vérifier la conformité par rapport aux instructions éditées par la HFEA. Il doit de plus veiller à ce que le personnel se conforme à des inspections. Son rôle paraît donc plus développé que ce qui est observé pour un CLA. Sur le centre Belledonne le CLA est un des cliniciens du centre. De ce fait, de telles attributions semblent difficilement conciliables avec une activité clinique à temps plein ou tout du moins sans compensation financière dans le cas où il diminuerait son activité et ceci d'autant plus que l'établissement est de type privé. Un deuxième point de divergence notable concerne le délai de signalement.

Dans le système anglais, la personne responsable se doit de déclarer par téléphone la survenue d'un EI auprès de la HFEA dans les 12 heures travaillées après son identification puis, doit notifier par email ou écrit l'ensemble des informations relatives à cet EI. En France, tout EI doit être déclaré sans délai auprès de l'ABM par dossier papier ou plus récemment par l'application en ligne *AMPvigie*. La notion « sans délai » reste relative puisqu'il est accordé aux praticiens la possibilité d'effectuer la déclaration jusqu'au 31 décembre de l'année en cours au moment de la survenue de l'EI. Cette possibilité de différer le signalement pose le problème de sélection des EI à déclarer qui favorise globalement celui des EI graves. Ce problème de temps à accorder à la fonction de CLA pèse lourdement sur l'efficacité du système de vigilance tel qu'il est mis en place actuellement en France [28].

- QUELLE POLITIQUE DE SECURITE DES PATIENTS ?

Chaque année au niveau national, toutes spécialités confondues, on compte entre 95 000 et 180 000 EI graves. Il paraît nécessaire de créer une culture de sécurité des patients chez tous les professionnels de santé. Aux Etats-Unis, en dix ans de politique de sécurité des patients, il n'a pas été observé d'amélioration.

Une directive européenne récente sur la surveillance des EI rend obligatoire la mise en place, par les Etats membres, de systèmes de déclaration directement utilisables par les patients [29].

Plusieurs pistes d'amélioration des systèmes de vigilance sont proposées comme notamment l'apprentissage par l'expérience. Cela est le cas au Danemark qui, après analyse ne montre pas véritablement de progrès du fait d'une réticence et d'une autolimitation des signalements par les acteurs eux-mêmes associées à un coût financier et méthodologique inenvisageable actuellement. Il est également proposé de développer une démarche globale de gestion des vigilances concernant les produits de santé et la surveillance des risques associés aux soins mais dont la logique n'est pas la même. Une centralisation des signalements doit être envisagée peut être avec le regroupement des grandes instances de vigilance [29].

Cinq principes généraux sont proposés pour construire une politique de sécurité globale du patient : transparence, coordination, partenariat soignant/soigné, reconnaissance du travail bien fait, effort sur la formation initiale et continue.

La non sécurité génère des dépenses ce qui justifie la mise en place de mesures de prévention. Aux Etats-Unis, le programme « never events » mis en place en 2009 impose que le coût financier lié à la survenue d'EI soit imputé à l'établissement en cause sans remboursement possible des frais de prise en charge [29].

- NIVEAU LOCAL : LE CENTRE FIV DE BELLEDONNE

L'amélioration dans le recueil d'informations concernant la survenue d'EI passe obligatoirement par une **informatisation commune des données** entre les différents cabinets. Le logiciel *InfoFIV* dont dispose le centre présente tous les atouts nécessaires car il permet de regrouper l'ensemble des informations relatives à une tentative donnée dont la survenue d'EI. De plus, il permet d'éditer des statistiques annuelles précises de l'ensemble des critères saisis. Cela permettra au centre d'effectuer sa propre auto évaluation annuelle dans une logique d'amélioration de la qualité des soins proposés, mais également au CLA d'avoir accès à l'ensemble des tentatives au terme desquelles il a été identifié un EI. Les signalements seraient ainsi beaucoup plus exhaustifs, sans perte d'informations possible.

L'instauration possible au sein du centre d'une **commission annualisée** en partenariat avec le CHU permettrait une mise en commun des connaissances favorisant l'évolution des pratiques.

La saisie informatique demande également une sensibilisation des secrétaires médicales sur l'importance de relever les EI pour faciliter le travail du CLA et participer à la politique de sécurité des patients.

Pour cela nous avons proposé de joindre à tous les dossiers AMP du centre une « **fiche de signalement d'un EI lors du processus AMP** » (cf. annexe 3). Cette fiche reprend schématiquement les éléments demandés lors de la déclaration à l'ABM. Nous avons essayé d'être synthétique pour favoriser l'implication des praticiens et la bonne utilisation de celle-ci. L'idée étant de permettre une lecture claire de l'EI par la secrétaire médicale qui saisit les données ainsi que centraliser l'ensemble des informations nécessaires au CLA pour effectuer le signalement (compte rendu d'hospitalisation, opératoire...).

Nous pensons ainsi inciter le CLA à plus déclarer notamment les EI de gravité modérée étant donné que les informations seront préalablement réunies.

La participation des médecins biologistes est également indispensable, il faut donc les sensibiliser eux aussi à l'intérêt que représente le signalement d'EI et les inciter à remplir directement la partie correspondante à l'EI dans *InfoFIV*. Nous pensons joindre également la fiche type de signalement précédemment citée dans les dossiers biologiques.

Un dernier aspect est essentiel. Il faut accentuer l'information donnée aux patientes sur les possibles EI et sur l'importance d'en informer le centre pendant la procédure, la grossesse et après l'accouchement. Il s'agit donc de favoriser le **retour d'information** de la part des patientes en en faisant des acteurs reconnues du système de vigilance.

CONCLUSION

Les EI en médecine peuvent se produire à chaque étape du processus de prise en charge des patients quelque soit la spécialité envisagée. L'AMP n'échappe pas à cette constatation d'autant plus qu'il s'agit d'une discipline jeune en perpétuelle évolution.

Les principaux EI retrouvés dans notre étude sont soit relatifs à la SO ou au traitement associé, soit à un acte AMP comme la ponction ovocytaire ou le transfert embryonnaire. **Le SHSO constitue véritablement le risque le plus élevé** de survenue d'un EI dont les complications peuvent être d'une extrême gravité (accidents thromboemboliques, épanchements péricardiques...). La connaissance des cliniciens est essentielle pour maîtriser au mieux ce phénomène et la prévention par l'identification de facteurs de risque afin de mettre en place un traitement personnel adapté de l'infertilité du couple en est le principe fondateur. On observe une tendance internationale ces dernières années consistant à transférer, lorsque les conditions sont favorables, un seul embryon de qualité optimale dans une logique de diminution des grossesses multiples et de tous les risques maternofoetaux qui y sont rattachés.

Nous avons atteint nos objectifs puisque notre étude montre que le système de vigilance mis en place reste peu utilisé avec 64 EI constatés sur le centre dont quatre ont été déclarés. L'analyse de l'utilisation qui en est faite montre, comme on s'y attendait, une sous déclaration générale des EI notamment au profit de ceux d'une particulière gravité (G4). Elle est essentiellement motivée par l'hospitalisation des patientes et plus précisément lorsque sa durée dépasse sept jours ainsi que par la nécessité d'une intervention chirurgicale pour écarter tout dommage important chez la patiente.

Certains pays, où la culture du signalement est plus ancrée comme le Royaume Uni, montrent le même type de lacunes. Le système français de vigilance semble souffrir de la définition juridique de l'EI et de la possibilité de judiciarisation de ce dernier associant au professionnel qui en est la source, la reconnaissance par le législateur d'une faute commise et d'une compensation nécessaire.

Le risque médico-légal est omniprésent dans nos pratiques et demande une vigilance constante passant par une formation continue adaptée.

La transparence de notre système de soins reste essentielle notamment dans le contexte actuel où l'efficacité des plus hautes instances nationales de vigilance et de protection des utilisateurs de ce dernier est remise en cause.

Au delà de la nécessité de **resensibilisation des cliniciens et biologistes** du centre sur l'importance de l'amélioration des pratiques passant par un signalement plus juste, il semble essentiel de palier au problème de la multitude des sources d'information en procédant à **une centralisation informatisée des données** pour un travail plus facile de recensement des tentatives présentant un EI. Le but final est d'améliorer l'exhaustivité des signalements. Notre **fiche type de signalement** présente les avantages de maintenir l'attention du professionnel sur le problème de vigilance, lui facilite le travail de signalement puisqu'il s'agit pour la plupart d'items dont il faut entourer la mention utile et permet au CLA une lecture claire de l'EI. Il a ainsi la possibilité d'avoir l'ensemble des informations nécessaires pour effectuer le signalement directement en ligne grâce à l'application : *AMPvigie*.

Notons que le centre est engagé dans une procédure d'accréditation gouvernementale dont l'évaluation de sa capacité à déclarer les EI rencontrés sera un des éléments d'obtention.

Il semble que les informations fournies au couple sur les risques que présentent les procédures AMP soient largement minimisées par rapport à leur désir d'obtenir une grossesse. Il serait important d'organiser **un suivi national à long terme de ces femmes** afin de connaître le réel impact des thérapeutiques mises en place dans le traitement de la fertilité du couple. Cela nécessite de définir la population à inclure : l'ensemble des femmes ayant suivi des cycles de FIV ? Les échecs et/ou réussites des tentatives ? Une population spécifique avec la présence de co-morbidités aggravées par l'AMP ?

Pour finir, il est important de comprendre que le rôle de l'AMP vigilance est de protéger les patients et de partager l'information avec l'ensemble des établissements fournissant une activité d'AMP de manière à ce que chaque professionnel de santé puisse apprendre et améliorer sa pratique de travail.

Bibliographie

- [1] Loi n°2004-800 du 06/08/2004 relative à la bioéthique
- [2] ESHRE
ART fact sheet
Disponible sur : <http://www.eshre.eu/ESHRE/English/Guidelines-Legal/ART-fact-sheet/page.aspx/1061>
- [3] Agence de biomédecine
Rapport Annuel AMP Vigilance 2010
Disponible sur : www.agence-biomedecine.fr/professionnels/rapports-et-etudes.html
- [4] Jouannet P. – Pariente-Khayat A., Lemardeley G., Creusvaux H. – L'assistance médicale à la procréation : enjeux et mutations – surveillance des effets indésirables et des incidents : le dispositif d'AMP vigilance
BEH, 2011, n° 23-24, p. 266-269
- [5] Fertility treatment 2010 trends and figures – HFEA
Disponible sur : www.hfea.gov.uk/docs/2011-11-16_-_Annual_Register_Figures_Report_final.pdf
- [6] Pison G.
L'âge moyen de la maternité atteint 30 ans
Population et société 2010 ; 465
- [7] Rossin B., Pouly J.L., Belaisch-Allart J., De Mouzon J., Groupe FIVNAT
La stimulation de l'ovulation pour fécondation in vitro, en France : choix et résultats en fonction des protocoles et des gonadotrophines.
14^{ème} journée nationales de la FFER ; 18-20 novembre 2009 ; Clermont-Ferrand
J gyobfe 2009 ; 37 : 864-872
- [8] Al-Inany HG and al.
Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology
Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 5. Art. No.:
- [9] Conard J., Plu-Bureau G., Horellou M.H., Samama M.M., Gompel A.
Thrombose et assistance médicale à la procréation
J Mal Vasc 2010 ; 36 : 145-154
- [10] Zivi E, Simon A, Laufer N
Ovarian hyperstimulation syndrome: definition, incidence, and classification.
Semin Reprod Med. 2010 Nov;28(6):441-7. Epub 2010 Nov 16.
- [11] Lesourd F.
Complications de l'Assistance Médicale à la Procréation
In : Assistance Médicale à la Procréation. 2006
ESKA ; 2006. p.213-223

- [12] Delvigne A.
Epidemiology of OHSS
RBM Online 2009 ; 19 (1) : 8-13. Disponible sur : www.rbmonline.com
- [13] Alatri A, Tribout B, Gencer B, Calanca L, Mazzolai L.
Thrombotic risk in assisted reproductive technology
Rev Med Suisse. 2011 Feb 9;7(281):357-60
- [14] Soares SR.
Ethiology of OHSS and use of dopamine agoniste
Fertility and Sterility ; 2012-02
- [15] Rossin B.
Monitorage de l'ovulation
In : Assistance Médicale à la Procréation. 2006
ESKA ; 2006. p.105-117
- [16] Wainer R.
La ponction ovocytaire
In : Assistance Médicale à la Procréation. 2006
ESKA ; 2006. p.119-132
- [17] Merviel P., Campy H., Najas S., Brasseur F., Floret S.
Le transfert embryonnaire
In : Assistance Médicale à la Procréation. 2006
ESKA ; 2006. p.185-197
- [18] Cabry-Goubet R. et al.
Evaluation des pratiques professionnelles dans un centre d'Assistance médicale à la procréation : comment améliorer la qualité des soins ?
J gyobfe 2010 ; 38 : 581-587
- [19] Plachot M.
Devenir des enfants après FIV ou ICSI : risques chromosomiques et épigénétique
In : Assistance Médicale à la Procréation. 2006
ESKA ; 2006. p.295-308
- [20] De Mouzon J.
Devenir des enfants après FIV ou ICSI
In : Assistance Médicale à la Procréation. 2006
ESKA ; 2006. p.287-294
- [21] Mandelbaum J., Anastasiou O., de la Rouziere V., Ravel C., Berthaut I.
Techniques de laboratoire en ICSI
In : Assistance Médicale à la Procréation. 2006
ESKA ; 2006. p.145-169
- [22] Dibie-Krajckman D.
Les règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation. Arrêté du 3 Aout 2010
La Revue Sage-Femme 2010 ; 9 : 287-305

- [23] Epelboin S.
Suivi des femmes après AMP
J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2008 ; 37 : 38-40
- [24] Van Leeweun F.E. et al.
Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort
Human Reproduction 2011 ; Vol.0, No.0 : 1-10
- [25] Allouch J.M., Attal Bellaiche D., Farah C., Muet F., Sage J.C., Schneider M.
Livret d'accueil Centre d'Assistance Médicale à la Procréation Belledonne
- [26] Chapuis MM. Y., Gandjbakhch I., Hureau J., Jardé O., Legent F.
Signalement des événements indésirables en médecine – Protection juridique
Commission XVII – Ethique et droit
Académie Nationale de Médecine
- [27] Human Fertility and Embryology Authority
New national **alert** system for IVF clinics
Disponible sur : www.hfea.gov.uk
- [28] Human Fertility and Embryology Authority
Code of practice
Disponible sur : [www.hfea.gov.uk/docs/8th_Code_of_Practice\(2\)_for_archive.pdf](http://www.hfea.gov.uk/docs/8th_Code_of_Practice(2)_for_archive.pdf)
- [29] Haut Conseil de la Santé Publique
Pour une politique globale et intégrée de sécurité des patients – principes et préconisations
Collection Avis et Rapports 2011 ; Nov

ANNEXE 1

Agence de Biomédecine : Typologie des événements indésirables pouvant survenir lors des procédures d'Assistance Médicale à la Procréation

| | | Intitulé de la classe |
|--|--|-----------------------|
| A/ Evénements relatifs aux membres du couple | | |
| 1 - Relatif à une stimulation ovarienne ou au traitement associé | a) Erreur ou anomalie d'administration | A1a |
| | b) HSO avec hospitalisation | A1b |
| | c) Accident thromboembolique | A1c |
| | d) Autres | A1d |
| 2 - Relatif à un acte AMP (insémination, ponction folliculaire, transfert embryonnaire, recueil chirurgical de spermatozoïdes, prélèvement de tissu germinale, etc.) | a) Complications opératoires ou anesthésiques | A2a |
| | b) Maladie transmissible / événement infectieux | A2b |
| | c) Choc anaphylactique | A2c |
| | d) Altération grave des gonades | A2d |
| | e) Autres | A2e |
| 3 – Morbidité ou décès d'un des deux membres du couple directement lié(e) à l'AMP | | A3 |
| 4 - Autres | Non respect des obligations réglementaires inhérent au couple (problème d'identification, fraude, etc.) | A4 |
| B/ Evénements relatifs aux gamètes ou embryons ou tissus germinaux | | |
| 1 - Attribution | a) Erreur d'identification / d'attribution de gamètes ou d'embryons | B1a |
| | b) Erreur d'analyse dans le cadre du DPI | B1b |
| 2 - Culture et manipulation des gamètes et embryons | a) Cultures contaminées (en dehors de la contamination liée à une infection de l'un ou l'autre des conjoints concernés) | B2a |
| | b) Fréquence inhabituelle d'altération des gamètes | B2b |
| | c) Baisse persistante et inhabituelle du taux de fécondation, du pourcentage d'embryons de bonne qualité, du taux de grossesse | B2c |
| | d) Fréquence inhabituellement élevée d'anomalies de fécondation ou de développement embryonnaire observées chez plusieurs patients (micro-nuclei, 3pn, blocage à 2pn, multi-nucléation embryonnaire, fragmentation embryonnaire, arrêt de développement, etc.) | B2d |
| 3 – Congélation, décongélation et conservation | Baisse persistante et inhabituelle des résultats de la décongélation des gamètes et/ou des embryons | B3 |
| 4 - Perte ou destruction accidentelle partielle ou totale de gamètes ou d'embryons | a) Maladresse ou incident lié à un environnement ou à un matériel particulier | B4a |
| | b) Conservation / décongélation inappropriée | B4b |
| | c) Transport inapproprié | B4c |
| | d) Equipement défectueux | B4d |
| | e) Perte de paillettes ou rupture de paillettes | B4e |
| | f) Perte de traçabilité | B4f |
| | g) Acte de malveillance | B4g |
| | h) défaut de gamètes, tissus germinaux ou embryons | B4h |
| | i) Autres | B4i |
| 5 – Autres | | B5 |
| C/ Evénements relatifs à la structure | | |
| 1 - Locaux, équipements, procédures | a) Perte de confidentialité ou de sécurité (perte de registre, vol, perte d'anonymat d'un don) | C1a |
| | b) Indisponibilité d'équipement au cours d'un acte clinique/biologique d'AMP avec perte de chance | C1b |
| | c) Contamination environnementale (physique, chimique ou microbiologique) du centre, constatée ou suspectée | C1c |
| | d) Utilisation inappropriée d'un produit (ex : biocide) | C1d |
| | e) Brèche dans les règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques (arrêté du 11 avril 2008) avec impact. | C1e |
| D/ Autres | | D |

ANNEXE 2

Agence de Biomédecine : Echelle de gravité des événements indésirables et nature des conséquences

| Classe de gravité | Intitulé de la classe | Nature des conséquences |
|-------------------|-----------------------|--|
| Non grave | G1 | - Diminution de la performance du processus, sans conséquences sur son résultat et/ou source de contrainte opérationnelle acceptable. |
| | G2 | - Dégradation de la performance du processus ayant altéré de façon modérée son résultat et/ou source de contrainte opérationnelle non acceptable. - Perte d'embryon et/ou de gamètes sans disparition des chances de procréation sur la tentative |
| Grave | G3 | - Dégradation de la performance du processus ayant altéré de façon importante son résultat. - Complications liées au processus d'AMP avec hospitalisation supérieure à 24h et/ou incapacité fonctionnelle mineure. - Intervention médicale ou chirurgicale afin d'exclure tout dommage permanent ou d'infirmité corporelle. - Risque de transmission d'affection(s) à morbidité modérée accessible(s) à un traitement. - Perte d'embryons et/ou de gamètes avec disparition des chances de procréation sur la tentative. |
| | G4 | - Acte ou procédure sur un patient autre (erreur d'attribution). - Perte d'embryons et/ou de gamètes avec disparition définitive des chances de procréation pour le couple. - Complications sévères liées au processus d'AMP avec hospitalisation supérieure à 7 jours et/ou incapacité fonctionnelle majeure. - Risque de transmission par les gamètes d'affection(s) à morbidité sévère : affections transmissibles avec mise en jeu du pronostic vital. |
| | G5 | - Décès au cours du processus AMP. - Incapacité fonctionnelle majeure et permanente. |

ANNEXE 3

Fiche de signalement d'un événement indésirable lors du processus AMP

FICHE DE SIGNALEMENT D'UN EVENEMENT INDESIRABLE LORS DU PROCESSUS AMP

| | | | |
|--|---|---|---|
| IDENTIFICATION | Nom, prénom : | DDN : | N°dossier : |
| | Date de survenue de l'événement : | | |
| | Médecin déclarant : | Date de la déclaration : | |
| CONTEXTE (entourer la mention utile) | IIU FIV | ICSI TEC | Don de gamètes Don de tissu germinale |
| ETAPE DU PROCESSUS (entourer la mention utile) | <i>Stimulation</i> <i>Fécondation in vitro</i> <i>Transport</i> | <i>Recueil/Prélèvement</i> <i>Congélation</i> <i>Mise à disposition</i> | <i>Préparation</i> <i>Décongélation</i> <i>Transfert/Insémination</i> |
| DESCRIPTION DE LA COMPLICATION (définition au verso) | Incident | Effet Indésirable | |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Perte du matériel : <i>gamètes / tissu germinale / embryon</i> • Perte de chance de procréation : <i>potentielle / partielle / totale</i> • Hospitalisation : <ul style="list-style-type: none"> -motif : -durée : -structure et service : <i>(joindre le compte-rendu d'hospitalisation)</i> • Chirurgie : <ul style="list-style-type: none"> -date : -type d'intervention : -nom du chirurgien : <i>(joindre le compte-rendu opératoire)</i> • Mise en jeu du pronostic vital : OUI / NON • Invalidité/Incapacité : OUI / NON Type : • Effets délétères sur la fertilité : OUI /NON Type : • Décès (date) : • Autres : | | |

Correspondant local AMP vigilance : Dr Jm Allouch



: 06.09.73.43.84



: jmhb38@hotmail.fr

RESUME

Introduction :

Le système de vigilance dédié à l'Assistance Médicale à la Procréation a pour but de recueillir et d'analyser la survenue d'événements indésirables au cours des diverses procédures. Pour se faire, il a besoin du concours des divers praticiens qui par obligation réglementaire se doivent de déclarer la survenue de tels événements.

Objectifs :

L'objectif est de vérifier au niveau local, dans un des centres AMP autorisé, si la déclaration des événements indésirables constatés faite à l'Agence de Biomédecine est exhaustive ? De préciser quelles sont les caractéristiques de ces derniers et dans un second temps, de pouvoir proposer des pistes pour améliorer leur reconnaissance, leur signalement et leur prévention.

Matériel et méthode :

Il s'agit d'une étude descriptive, de type rétrospective et monocentrique, réalisée sur le centre FIV de Belledonne dans une population dynamique fermée de femmes ayant eu recours à une procédure FIV entre le 01/01/2010 et le 31/12/2010.

Résultats :

Sur les 602 tentatives incluses nous en retrouvons 64 qui présentent un événement indésirable dont quatre ont été déclarés à l'Agence de Biomédecine. On retrouve les hyperstimulations ovariennes nécessitant une hospitalisation, les événements infectieux et l'altération grave des gonades avec intervention chirurgicale à visée curative.

Conclusion :

La sous-notification des événements indésirables est constatée sur le centre. Elle profite à ceux de gravité importante nécessitant une hospitalisation ou une chirurgie. Une sensibilisation des professionnels et une informatisation commune des données sont essentielles pour améliorer l'exhaustivité des déclarations.

Mots-clés : *Agence de Biomédecine, Assistance Médicale à la Procréation, AMP vigilance, événements indésirables, incidents, effets indésirables, fécondation in vitro.*