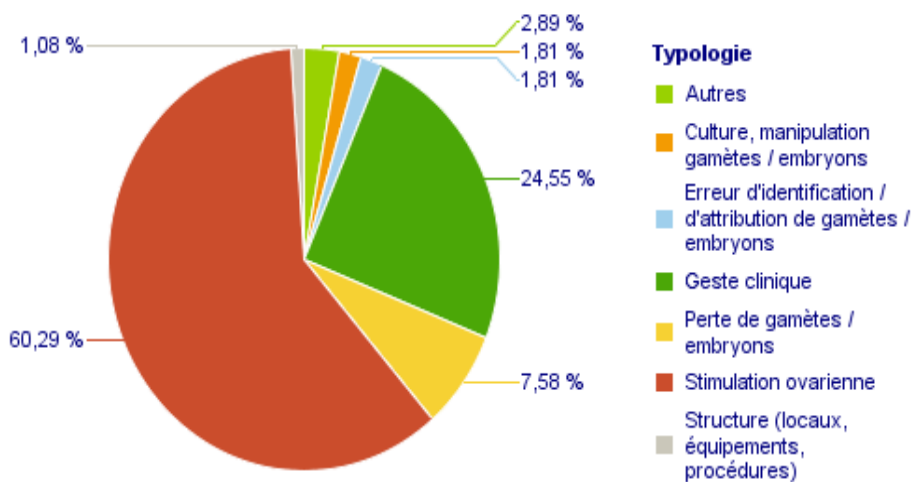


# AMP Vigilance'infos

Lettre d'information pour les professionnels de santé



## Bilan déclarations AMP Vigilance (janvier - août 2017)



### Chiffres-clés (janvier-août 2017)

- ✓ 275 déclarations
- ✓ 65 centres d'AMP déclarants
- ✓ 222 effets indésirables
- ✓ 56 incidents
- ✓ 70 % d'événements graves
- ✓ délai moyen de déclaration : 85 jours
- ✓ 99 % des déclarations saisies directement en ligne par le CLA

## Réunion des CLA – 13 septembre 2017

L'Agence de la biomédecine a organisé la 7<sup>ème</sup> réunion des CLA le 13 septembre 2017 dans le cadre du congrès de la FFER à Tours. Cette réunion avait pour objectifs de sensibiliser les professionnels de santé à l'intérêt du dispositif d'AMP vigilance et d'organiser un retour et un partage d'expériences entre professionnels.

Une soixantaine de professionnels de la reproduction, biologistes et gynécologues obstétriciens ont assisté à cette réunion.

Cette réunion nationale des CLA s'est déroulée en deux parties :

- une première partie consacrée à la sécurisation des salles de cryoconservation (Anaïs Aurokiom, ABM)
- une deuxième partie sur la thématique des tumeurs borderlines et de la stimulation ovarienne (Dr Lucas, Rennes)

1) Sécurisation des salles de cryoconservation : Suite à 3 incidents importants relatifs à des pertes de contenu de récipients cryogéniques depuis 2016 (2 défaillances matérielles, 1 erreur humaine) et à de nombreuses déclarations relatives à l'activité de cryoconservation, une réflexion a été initiée sur l'élaboration d'un guide d'aide à la gestion d'une salle de cryoconservation et sur la constitution d'un cahier des charges type. Ce projet a été présenté et sera finalisé au 1<sup>er</sup> trimestre 2018. Les participants ont discuté des différents éléments techniques qu'ils souhaiteraient voir abordés dans le cahier des charges (revêtement du sol, position et nombre de capteurs, superficie et volume de la salle, etc...).

## Focus : Tumeur borderline et stimulation ovarienne

L'Agence de la biomédecine (ABM) a été informée de la découverte d'une tumeur séreuse invasive de bas grade avec carcinose péritonéale 3 mois après une tentative de fécondation in vitro. La patiente présentait un antécédent de tumeur séreuse borderline de l'ovaire (TBL) de stade 1A traitée 3 ans auparavant par annexectomie. Cette patiente avait déjà bénéficié de 3 cycles de FIV ICSI sans succès dans le cadre de sa prise en charge pour une infertilité datant de 3 ans. Cette déclaration a motivé la présentation du cas clinique au groupe de travail d'AMP vigilance de l'ABM et la demande d'avis au Pr Philippe Morice<sup>1</sup> concernant, plus généralement, la prise en charge en AMP des patientes ayant des antécédents de TBL.

Il en ressort que :

- Le diagnostic de TBL concerne environ 1000 à 1500 patientes chaque année en France. Cette estimation est établie à partir du ratio des TBL comparativement aux tumeurs invasives (cancers) car aucune étude épidémiologique nationale n'est disponible ;
- Ces TBL, lorsqu'elles sont au stade I (limitées aux ovaires) ont un risque de transformation maligne faible, de 1 à 3% des cas, mais aucun facteur prédictif de cette évolution péjorative n'a été formellement identifié à ce jour ;
- Le traitement conservateur augmente le risque de récurrence, très majoritairement sous une forme borderline, qui survient principalement dans les 2/3 ans mais parfois à plus long terme<sup>2</sup> (>15 ans) ;
- Un suivi trimestriel est conventionnellement mis en place avec la réalisation d'une échographie pelvienne (surtout dans la population ayant eu un traitement conservateur), éventuellement associée au dosage du CA 125 (absence de consensus), pendant les 3 premières années suivant la prise en charge chirurgicale (puis 2 fois par an jusqu'à la 5ème année et tous les ans par la suite) ;
- Certaines études (Leeuwen<sup>3</sup>, Bjørnholt<sup>4</sup>, Stewart<sup>5</sup>) montrent que la prise en charge en AMP augmente le risque de TBL, que ce soit en lien avec la technique mise en œuvre ou avec d'autres cofacteurs liés à l'infertilité ou au terrain, mais il n'y a pas de lien observé entre l'AMP et une transformation maligne. La prise en charge en AMP ou en préservation de la fertilité nécessite une réflexion pluridisciplinaire<sup>6</sup> avec la participation d'un oncologue gynécologue. La stratégie sera discutée en fonction du bénéfice/risque établi en prenant notamment en considération le parcours en AMP (nombre de cycles, modalités de stimulation) et le pronostic oncologique de la tumeur (type histologique de la tumeur avec ou sans composante micropapillaire, présence ou absence d'implant invasif et de maladie résiduelle de la TBL) ;
- Cette réflexion pluridisciplinaire peut associer les centres experts de l'observatoire des tumeurs malignes rares gynécologiques (<http://www.ovaire-rare.org>) ;
- Les patientes doivent être informées des risques de récurrence après AMP et de la nécessité d'un suivi spécialisé.

<sup>1</sup> Pr Philippe Morice, MD, PhD, Chef du Pole Chirurgical et Interventionnel, Gustave Roussy, Villejuif.

<sup>2</sup> Surgical management of borderline ovarian tumors: the role of fertility-sparing surgery. J.Y. Park, D.Y. Kim, J.H. Kim et al. Gynecol Oncol, Vol. 113, pp.75-82, 2009.

<sup>3</sup> Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. F.E. van Leeuwen, H. Klip, T.M. Mooij et al. Human Reproduction, Vol.26, N°12 pp. 3456-3465, 2011.

<sup>4</sup> Risk for borderline ovarian tumors after exposure to fertility drugs: Results of a population-based cohort study. S.M. Bjørnholt, S. Krügger-Kjaer, T. Schütt Svane Nielsen et al. Human Reproduction Vol.30, N°1 pp.222-31, 2015.

<sup>5</sup> In vitro fertilization is associated with an increased risk of borderline ovarian tumors. L.M. Stewart, C.D. Holman, J.C. Finn et al. Gynecol Oncol, Vol. 129, N°2, pp.372-6, 2013.

<sup>6</sup> Fertility and borderline ovarian tumor : a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options. E. Daraï, R. Fauvet, C. Uzan et al. Human reproduction update, Vol. 19, N°2, pp.151-166, 2013.



## » QUESTION D'UN CENTRE d'AMP :

Dans le décret du 29 novembre 2016, il est inscrit l'obligation de déclarer sans délai les incidents graves et les effets indésirables inattendus à l'Agence de la biomédecine.

Qu'entend-on par effets indésirables inattendus ?

## » RÉPONSE DE L'AGENCE DE LA BIOMEDECINE :

Le décret définit les effets indésirables « inattendus » comme tout effet, grave ou non grave, dont la nature, la sévérité ou l'évolution n'est pas acceptable en matière de santé publique ou au regard de la prise en charge individuelle du patient. En miroir, cette définition appelle la notion d'effets indésirables « attendus », c'est-à-dire acceptables au regard du bénéfice de l'acte. Il s'agit dans ce cas d'aléas thérapeutiques le plus souvent considérés comme inévitables en l'état actuel des connaissances scientifiques.

Les effets indésirables attendus feront l'objet de publications par l'ABM sous forme de référentiels de risques établis avec les professionnels concernés. Les événements « inattendus » devront être déclarés sans délais à l'ABM alors que les événements « attendus » devront faire l'objet d'une surveillance et, le cas échéant, d'une déclaration lors de l'augmentation de la fréquence de survenue des plus critiques par rapport aux normes définies dans les référentiels de risques.

**En l'absence de publication de référentiel, tout effet indésirable doit être considéré comme « inattendu » et faire l'objet d'une déclaration.**

## Quelques faits marquants (janvier - août 2017)

### 1) 2 erreurs d'attributions d'embryons lors du transfert:

- **2017-0143** : L'embryon de Mme B a été transféré à Mme S. Une contraception d'urgence a été proposée à Mme S. La congélation de l'embryon de Mme S et d'un embryon pour Mme B a été possible. Il a été proposé un soutien psychologique aux couples.

- Une cellule de crise avec recherche des causes a été mise en place : aucune situation à risque n'a été identifiée (pas de surcharge de travail, pas de sollicitation extérieure). Le centre va modifier ses procédures notamment en y introduisant un double contrôle.

- **2017-0036** : 2 embryons de Mme A (AMP avec don) sont transférés à Mme D. Le traitement hormonal substitutif de Mme B a été arrêté afin d'éviter toute grossesse. Tous les embryons de Mme B ont été congelés. Les 2 embryons de Mme A transférés par erreur à Mme B étaient 2 embryons de qualité diminuée et non congelables.

- Après analyse des causes, il n'y avait pas de contexte particulier (pas de surmenage ou de contexte extérieur perturbant). Il est prévu l'acquisition d'un procédé d'identification et de traçabilité. Dans l'attente, un double contrôle est mis en place. Il est également prévu de rajouter en systématique la date de naissance et le nom de naissance ainsi que de faire décliner son identité par la patiente.

Dans les 2 cas, une fiche RETEX « Erreurs d'identification / d'attribution » et un modèle de grille d'analyse des causes racines ont été envoyés aux centres par l'ABM. Les ARS concernés ont été informés pour gestion locale le cas échéant.

**2) 2017-0171** : Multiples AVC ischémiques et thrombose veineuse profonde du membre inférieur droit dans un contexte d'HSO de grade C. Un bilan de thrombophilie a été réalisé et est en attente. Le dosage d'œstradiol 3 jours avant le jour du déclenchement était de 1144 ng/l. Une grossesse triple avec un singleton et une grossesse gémellaire monochoriale biamniotique est en cours. La patiente a été hospitalisée 1 mois pour prise en charge gynécologique, neurologique et pour rééducation : bonne évolution sur le plan fonctionnel et clinique.

- La patiente ne présentait pas de facteurs de risques de thrombose ni de malformation cardiaque. La patiente a porté des bas de contention en post-ponction et a reçu la consigne de marcher dans le cadre de la prévention du risque thrombo-embolique. Il a été décidé de revoir les modalités du dosage de l'œstradiol au déclenchement. Une RMM a été programmée.

**3) 2017-0179 et 2017-0180** : Deux cas de surinfections d'hématomes testiculaires post biopsie testiculaire pour azoospermie à bilan normal survenues dans le même centre. Dans les 2 cas, une orchidectomie a été réalisée. Dans un cas, des paillettes de sperme testiculaire utilisables en ICSI ont été constituées lors de la biopsie.

- Après enquête, il n'y avait pas de terrain à risque particulier. Dans un cas, l'analyse bactériologique du pus prélevé en per opératoire a montré du *Staphylococcus aureus* et de l'*Enterococcus faecalis* et dans l'autre cas, de nombreux germes cutanés (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus anginosus*, *Corynebacterium sp*, *Propionibacterium avidum*). Tous les gestes de biopsie testiculaire sont faits par le même opérateur expérimenté au bloc opératoire et le protocole d'asepsie cutanée a été respecté.

Devant ces 2 cas sur une brève période, il a été décidé de supprimer dans les suites des biopsies testiculaires la prescription systématique d'AINS qui peut retarder le diagnostic de collection hématique post biopsie et favoriser la surinfection des hématomes.

**4) 2017-0156** : Déclenchement d'une alarme de niveau dans un réservoir cryogénique à remplissage automatique contenant des paillettes de spermatozoïdes. Le couvercle de la cuve est apparu givré. Le réservoir demandait un remplissage automatique malgré son alarme de niveau haut. L'expertise réalisée par le fabricant de la cuve a révélé la présence de copeaux de limaille dans le corps de l'électrovanne, laissant suspecter un nettoyage imparfait de la ligne d'azote au moment de son installation.

- La société venue faire l'expertise n'a pas montré de défaut sur la ligne d'azote et a confirmé tous les tests réalisés avant sa mise en route lors de l'installation. Une maintenance anticipée de la ligne a été proposée avec une nouvelle purge de la ligne d'azote. L'intervention a conclu à la nécessité de disposer en stock d'une électrovanne de secours afin qu'un technicien formé puisse rapidement intervenir en cas de réapparition du problème.

**5) 2017-0101** : A J2 post-ponction, la patiente présente un diagnostic de péritonite (associée à un hémopéritoine modéré) compliquée d'une ischémie aiguë du membre inférieur droit (emboles septiques probables). Les résultats microbiologiques ont montré une infection à *Streptococcus pyogenes* (choc septique à streptocoque A). Actuellement, la patiente va bien et dispose de soins locaux du pied droit (ischémie en voie de régression, récupération complète probable).

- Investigations : la porte d'entrée du streptocoque A était probablement familiale (enfant porteur). La recherche a posteriori d'un portage chez la patiente est négative (patiente sous antibiotiques depuis 3 jours). L'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière a été associée et tout le personnel du centre d'AMP et de gynécologie présent lors de la ponction a été contrôlé (portage négatif). La ponction ovarienne a été réalisée au bloc opératoire avec port de tenue adaptée avec masque. Information de l'ARS par l'établissement.

**6) 2017-0059** : Mise en évidence au CECOS d'une cuve d'azote liquide laissée ouverte avec un canister accroché au niveau du col de la cuve (oubli de rangement du canister et du repositionnement du bouchon). Le canister contenait 75 embryons issus d'AMP et 35 ovocytes vitrifiés dans le cadre de la préservation de la fertilité. Le niveau d'azote au fond de la cuve mesuré et contrôlé était de 34 cm (niveau normal). Les ovocytes et embryons sont restés dans cette configuration 18 heures avant d'être replongés dans l'azote liquide. Tous les patients concernés (21 couples) ont été informés de l'incident au cours d'une consultation individuelle avec le clinicien référent et un biologiste. Après avis d'un groupe d'experts de l'ABM et décision de chaque couple, la viabilité des embryons a été évaluée lors de chaque décongélation programmée et à ce jour, 8 grossesses sont en cours et pour 4 patientes la grossesse n'a pas évolué. Sur les 4 préservations de la fertilité, 2 patientes ont eu de nouveaux cycles de stimulation avec congélation d'ovocytes.

- Expertise : Des tests réalisés sur une cuve similaire, en reproduisant au mieux les conditions d'exposition des prélèvements ont montré qu'une température proche de -90°C était atteinte en 6 heures et que ce seuil était maintenu jusqu'à la fin de la durée de l'évènement (19 heures au total). Les tests réalisés auprès du constructeur de la cuve montraient des résultats comparables mais avec une température maximale proche de -70°C.
- Investigations : Il s'agit d'une cascade d'erreurs humaines. Des modifications de procédures ont été apportées :
  - Modification de la check list de fermeture de la salle de cryoconservation avec double signature d'un technicien de CECOS et d'un technicien de FIV + ajout de ce contrôle sur la check list du laboratoire AMP ;
  - Ajout d'une étape pour le contrôle de la fermeture de chaque cuve (toucher ou parler) ;
  - Réserver dans chaque cuve un canister dédié à la préservation de fertilité, afin de limiter les mouvements des canisters contenant des spécimens congelés dans le cadre de la préservation de la fertilité ;
  - Reformation et réhabilitation des techniciens impliqués à prévoir et explications du rôle des témoins et de l'importance de la check-list.

Pour en savoir plus

<https://www.agence-biomedecine.fr/AMP-Vigilance>