

Bulletin d'information pour les professionnels de santé

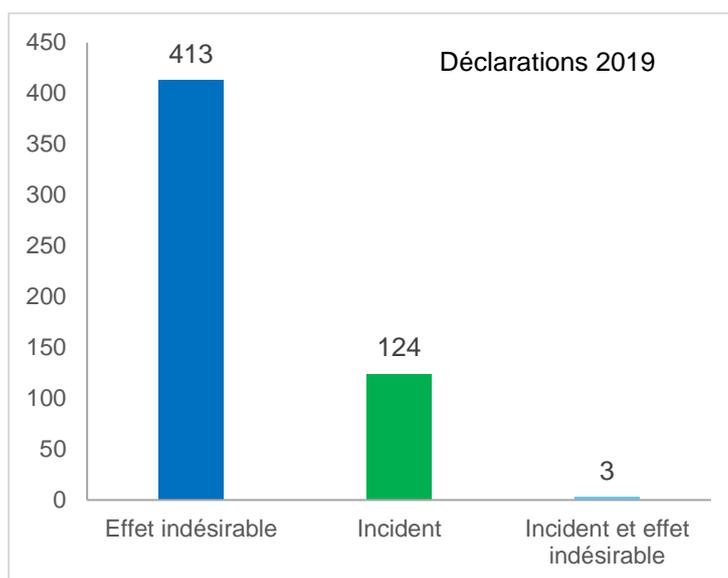
A destination des correspondants locaux d'AMP Vigilance (CLA), pour diffusion aux équipes concernées

Janvier 2020

Quelques chiffres : Bilan des déclarations 2019

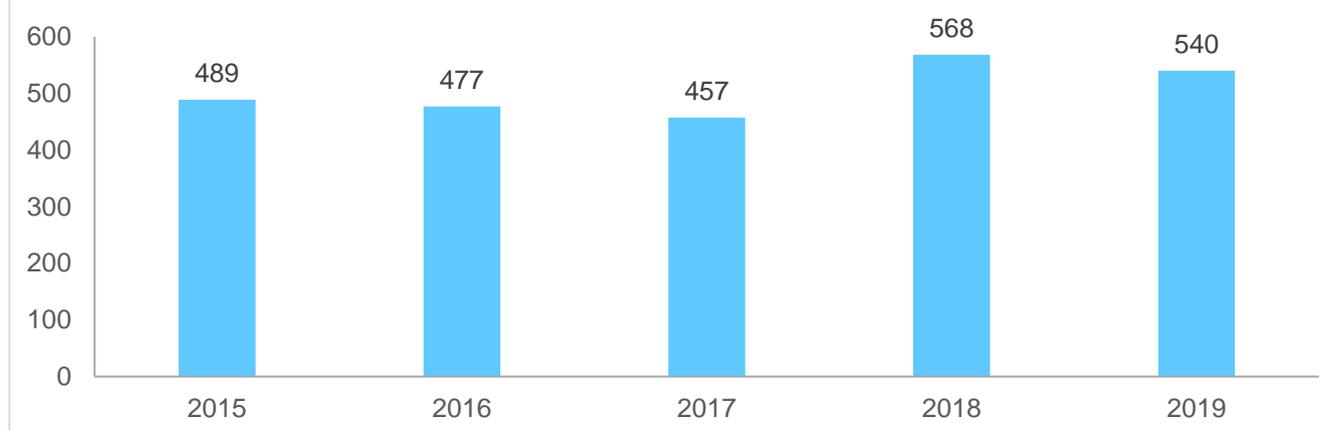
Chiffres-clés 2019

- ✓ 540 déclarations
- ✓ 95 centres d'AMP déclarants
- ✓ 413 effets indésirables
- ✓ 124 incidents
- ✓ 3 incidents et effets indésirables
- ✓ 5,7 déclarations en moyenne par centre



*Données non consolidées

Evolution du nombre de déclarations



Cas marquants : Sérologies Hépatite B

Quatre incidents concernant un retard de transmission des résultats des sérologies réalisées pour le dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) ont été déclarés en AMP vigilance :

Incident 1: résultats positifs des sérologies VHB du patient, récupérés après l'insémination intra-utérine.

A la suite de cet incident, le centre d'AMP a mis en place des mesures correctives :

- Une demande a été réalisée auprès de Medifirst pour activer le blocage du démarrage de la stimulation en absence de résultats des sérologies ou de résultats trop anciens ;
- Des fiches de non-conformité systématiques en cas d'absence ou d'invalidité des sérologies au moment du déclenchement ont été mises en place ;
- Arrêt de prise en charge du couple dans le centre d'AMP en cas de résultats positifs (le centre n'était pas un centre dit « à risque viral »).

Incident 2: annulation d'une insémination intra-utérine le jour même suite à la découverte d'une sérologie VHB positive chez le patient. Le gynécologue a transmis les résultats des sérologies VHB au centre d'AMP le jour même de l'insémination intra-utérine. Suite à cet incident, un rappel de la réglementation a été réalisé auprès du gynécologue prescripteur par le laboratoire d'insémination intra-utérine qui a également fait une déclaration d'AMP vigilance.

Incident 3: annulation d'un acte d'AMP suite à la découverte d'une sérologie VHB positive chez le patient

lors du transfert de paillettes de sperme d'un CECOS ; le centre ayant pris en charge le patient n'était pas un centre dit « à risque viral ». Suite à cet incident des mesures ont été mises en place par le CECOS (ajout d'un item intitulé « risque viral » avec des cases à cocher « oui » ou « non » sur la fiche de traçabilité des paillettes, afin que le centre réalisant l'acte d'AMP puisse avoir rapidement connaissance d'un risque éventuel et recontrôle les sérologies et l'identité du patient). A ce jour, nous n'avons pas encore reçu les résultats complets de l'enquête (résultats des contrôles).

Incident 4: annulation de la ponction le jour de la ponction suite à la découverte d'une sérologie VHB positive et un bilan VHB incomplet chez la patiente.

Concernant cet incident, le laboratoire a rappelé que la responsabilité de transmettre les bilans biologiques au laboratoire d'AMP incombe aux patients ainsi qu'aux cliniciens. Une information claire et précise sur le délai de transmission des résultats sérologiques est délivrée à l'ensemble des patients par le centre d'AMP.

Il convient de rappeler que selon les règles de bonne pratique d'AMP (arrêté du 30 juin 2017 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008) :

- *La recherche des marqueurs biologiques pour les virus de l'hépatite B doit être effectuée chez les deux membres du couple dans les 3 mois précédant la première tentative d'AMP, puis entre chaque tentative si le délai entre deux tentatives dépasse 12 mois, ou plus fréquemment selon les entretiens menés avec le couple lorsque des risques de contaminations sont identifiés ;*
- *La prise en charge en AMP doit être faite en circuit spécifique dit « à risque viral » en cas de sérologie positive hépatite B (présence d'Ag HBs confirmée) ou en cas d'anticorps anti-HBc isolés avec présence d'ADN du VHB. En revanche, en présence d'anticorps anti-HBc associés à des anticorps anti-HBs, la prise en charge est réalisée en dehors du circuit dit à « risque viral » ;*
- *Les cliniciens et biologistes s'informent mutuellement des résultats du bilan et de toute information utile sur la prise en charge du couple.*

Pour rappel les marqueurs d'infection recherchés pour le VHB sont les anticorps anti-HBs, les anticorps anti-HBc, les antigènes HBs et l'ADN du VHB. La présence de ces deux derniers marqueurs indique une infection active. La présence des anticorps anti-HBs et des anticorps anti-HBc indique une infection ancienne et guérie. La présence des anticorps anti-HBs isolés indique que la personne a été vaccinée. Il est important que les centres d'AMP s'assurent qu'ils vont pouvoir disposer des résultats de ces analyses en amont de la prise en charge des patients ou de couples. Dans certaines des déclarations, les professionnels ont rapporté des difficultés à obtenir ces informations (documents non transmis par les patients, résultats illisibles ou incomplets...).

En effet, la connaissance des résultats des tests de dépistage du VHB conditionne les modalités de prise en charge des couples ou des enfants à naître et le lieu de réalisation de l'AMP (laboratoire dit « à risque viral » ou non). Il est important que les couples dans cette situation bénéficient d'une information adaptée leur signalant notamment que la **prise en charge en AMP est possible**, qu'elle se fera au sein d'un laboratoire spécialisé. Par ailleurs une information plus générale sur les risques de contamination du conjoint si l'autre membre du couple n'est pas infecté sur le recours à la vaccination du membre du couple non immunisé et de l'enfant à naître doit être donnée.

Identitovigilance

Les nouvelles règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation ont été publiées le 30 juin 2017. Elles ont introduit la notion de « gestion des risques a priori et a posteriori ».

Comme le pôle sécurité qualité en charge de la gestion de l'AMP vigilance à l'Agence de la biomédecine reçoit régulièrement des déclarations dont la problématique relève de l'identitovigilance, cette thématique a été choisie comme celle de la cryoconservation des gamètes, embryons et tissus germinaux pour illustrer cette démarche et aider les professionnels dans cette appropriation.

Ces thématiques ont été choisies car elles présentent toutes les deux un impact important en cas d'évènement s'y rapportant : un incident survenu sur une cuve peut avoir des répercussions sur de nombreux couples, un incident d'identitovigilance ne concerne qu'un ou deux couples mais son retentissement, entraîne des effets psychologiques potentiels sur les couples et sur toute l'équipe de l'établissement concerné.

Nous ferons ici un focus sur l'identitovigilance et voici ci-dessous le résumé de déclarations récentes reçues au pôle sécurité qualité.

Déclaration 1

Il s'agit d'une « presque erreur » d'attribution : une préparation pour insémination intra-utérine est effectuée avec un capacitat d'un autre couple. Le cathéter est en cours d'introduction alors que l'erreur est constatée et la procédure arrêtée in extremis. Pour cet évènement, plusieurs problématiques sont observées :

- la personne en charge du transfert est nouvellement arrivée ; malgré la constatation d'une discordance lors du contrôle d'identité, elle trouve une explication « plausible » à cette discordance et la prise en charge est poursuivie avant d'être arrêtée in-extremis par une tierce personne.

Des mesures correctives ont été mises en place :

- Procédure d'habilitation des personnels nouvellement arrivés révisée ;
- Mise à jour des procédures de prise en charge de l'IU prenant tout particulièrement en compte la notion de double vérification aux étapes clés.

Déclaration 2

Cette déclaration a entraîné une erreur d'attribution : la double vérification des échantillons n'a pas été effectuée et la préparation pour insémination intra-utérine effectuée avec un capacitat d'un autre couple a été inséminée. Une fois l'erreur constatée, la patiente a reçu un traitement médicamenteux contraceptif d'urgence ; il n'y a pas eu de début de grossesse.

Des mesures correctives ont été mises en place :

- Mise à jour des procédures de prise en charge de l'IU prenant tout particulièrement en compte la notion de double vérification aux étapes clés.

Déclaration 3

Cette déclaration n'a pas entraîné d'erreur d'attribution : lors de la préparation en vue d'une ICSI, la préparation du sperme d'un autre patient a été utilisée :

- La procédure de double contrôle n'a pas été effectuée ;
- Les ovocytes injectés avec cette préparation sont détruits.

Des mesures correctives ont été mises en place :

- Modification des procédures avec ajout d'une vérification supplémentaire (double contrôle) et traçabilité des personnes ayant effectué ce contrôle ;
- Installation prévue d'un système de contrôle d'identité informatique.

Déclaration 4

Cette déclaration n'a pas entraîné d'erreur d'attribution : le blastocyste d'une patiente est dévitrifié car son nom apparaît sur le listing des consultations du jour via une plateforme de prise de rendez-vous médicaux en ligne ; il s'agit en fait d'un homonyme :

- La procédure de double contrôle n'a pas été effectuée ;
- Le blastocyste est revitrifié en urgence.

A ce jour, nous n'avons pas encore reçu les résultats complets de l'enquête.

Ainsi, les problématiques d'identitovigilance sont toujours d'actualité et une attention particulière doit être portée à l'identification des étapes à risques et à l'élaboration des procédures s'y rapportant, en s'aidant, par exemple, des points de danger relevés lors de l'élaboration de la cartographie des risques.

Focus : Contamination à levures dans les centres d'AMP

Etude d'une déclaration

Description

Suite à la constatation d'images troubles dans les milieux de culture embryonnaire, il est mis en évidence la présence de germes accolés aux embryons préparés sur deux jours consécutifs dans un centre d'AMP. Les boîtes de cultures concernées ont été rincées et les milieux de culture changés. Les milieux récupérés ont été envoyés au laboratoire d'analyse microbiologique. Les analyses révèlent une contamination à *Candida Parapsilosis*. Il s'agit d'une levure dont le réservoir habituel se retrouve dans la flore vaginale, mais que l'on peut retrouver aussi dans l'environnement. Par ailleurs, il n'a pas été constaté d'anomalies de clivage des embryons mis en culture.

Les hypothèses émises

Plusieurs hypothèses ont été évoquées pour expliquer l'origine de la contamination :

1. Utilisation de nouveaux matériels (nouvelles boîtes de culture, nouvelles pipettes...)
 - Il n'y a pas eu pendant ces deux jours d'utilisation de nouvelles boîtes de culture ni de nouvelles pipettes au sein du laboratoire d'AMP.
2. Contamination du lot de milieu de culture à la source (chez le fabricant) :
 - Un flacon de milieu de culture non ouvert issu du même lot que celui utilisé sur les deux jours pour les boîtes contaminées a été envoyé pour analyse microbiologique. En attendant les résultats, un milieu de culture différent a été utilisé.
 - Les résultats sont revenus négatifs. L'hypothèse d'une contamination à la source du milieu de culture a donc pu être écartée. Le fabricant a été contacté et mis au courant de l'incident.
3. Contamination environnementale au sein du laboratoire :
 - Le dernier test de surface du laboratoire qui datait de moins de 2 mois (10 jours auparavant) n'avait pas retrouvé de contamination ; il s'agissait d'un test de routine, 2 tests par an sont effectués de façon systématique. Un nouveau test de surface a été effectué le jour même de la découverte de l'incident.
 - La maintenance concernant la qualité de l'air est réalisée une fois par an, une nouvelle campagne de contrôle a été réalisée dès le lendemain.
 - Les contrôles post contamination des surfaces et de la qualité de l'air n'ont retrouvé aucun germe pathogène dans le laboratoire.

Ainsi toutes ces sources de contaminations ayant pu être éliminées, une contamination des milieux de culture post échantillonnage par l'opérateur semble être l'hypothèse la plus pertinente.

L'impact de l'incident sur les couples

Plusieurs couples ont été concernés, une évaluation de l'impact par tentative a été réalisée au sein de l'équipe et des actions adéquates ont été proposées et mises en place pour chaque couple. On distingue :

- Les femmes qui ont bénéficié d'un transfert d'embryon (embryons frais ou après décongélation) mis en contact avec le milieu de culture embryonnaire retrouvé contaminé : des grossesses ont débuté, elles seront tout particulièrement suivies concernant cet événement.
- Les femmes ayant bénéficié de ponctions ovocytaires : les ovocytes initialement mis en culture dans le milieu contaminé ont bénéficié de lavages itératifs et d'un changement de milieux ou boîtes de cultures. Un prélèvement d'échantillons des milieux de culture pour analyse microbiologique a également été réalisé. Aucun transfert frais n'a été programmé immédiatement, les couples ont été informés, et une cryoconservation a été proposée en attendant les résultats définitifs des analyses microbiologiques. Un couple a expressément demandé un transfert embryonnaire frais (réalisé à J5). Il avait été informé de la survenue de cet incident. Deux de ses embryons ont été congelés à J3 : grossesse débutante. Une échographie à 9SA ne montre aucune anomalie.
- Les femmes qui ont bénéficié d'un Freeze All (embryons congelés à J5) : les embryons congelés ont reçu des lavages itératifs et un changement de milieu a été effectué.

La conduite à tenir mise en place par le centre

- Une décision d'arrêt de transfert frais a été prise avec une congélation des embryons en attente des résultats des analyses microbiologiques complémentaires ;
- Information de la cellule qualité et du service d'hygiène ainsi que de la direction du centre ;
- Le laboratoire d'hygiène a réalisé une campagne de bio nettoyage et d'aérobio-décontamination ;
- Information du pôle qualité et sécurité de l'Agence de la biomédecine (via la déclaration d'AMP vigilance) et de l'ARS ;

- Demande d'un avis à l'infectiologue de l'établissement : les risques infectieux et fongiques semblent minimes pour les patientes ayant bénéficié d'un transfert embryonnaire ;
- Convocation de toutes les patientes impactées par l'incident et information sur les éventuels risques, il s'agissait de la première tentative pour tous les couples ;
- Prescription d'un prélèvement vaginal. Certains des résultats sont revenus positifs mais pour des germes différents (*Ureaplasma urealytica*, *Candida albicans*, ...), aucun n'a révélé une infection à *Candida Parapsilosis* ;
- Les patientes pour lesquelles le transfert a eu lieu ont été traitées par un antifongique. Une réunion d'équipe a été organisée, elle a permis :
 - La relecture des règles de bonnes pratiques,
 - La révision des procédures d'hygiène,
 - Une formation par l'hygiéniste de l'hôpital sur les différents types de transmission possibles.
- A distance, un CREX a été programmé qui a validé la mise en place d'axes d'amélioration et de mesures correctives.

Les déclarations reçues précédemment sur cette même thématique

Nous avons reçu 9 déclarations d'incidents graves en AMP vigilance concernant des contaminations à levures dans des centres d'AMP entre 2010 et 2019. Ces déclarations diffèrent entre autre par :

- Le type de levures identifiées : *Candida Albicans* ; *Candida krusei* ; *Candida Parapsilosis* ; *Candida Tropicalis* ; *Candida Glabrata* ;
- L'origine de la contamination :
 - Contamination d'origine génitale (patiente) lors de la ponction ovocytaire ;
 - Contamination manu portée par l'opérateur dans le flacon de produit de lavage du sperme ;
 - Contamination manu portée par l'opérateur dans le milieu de culture embryonnaire.

La prise en charge des patients et des gamètes/embryons a été variable d'une équipe à l'autre.

La bibliographie

La variabilité de la prise en charge constatée dans les déclarations d'AMP vigilance se reflète également dans la bibliographie. Il existe des articles et des revues de la littérature concernant cette thématique (entre 2004 et 2015) faisant état de conséquences plus ou moins graves sur le développement de l'embryon ou sur l'état de santé de la femme.

Certains articles soulignent des naissances à terme sans complications suite à des FIV avec embryons issus de milieux de culture contaminés par des levures..

- [1] Huang M, Cham EM, Eppes CS, Gerber SE, Reed KD, Ernst LM. Placental and fetal findings in intrauterine *Candida lusitanae* infection following in vitro fertilization and embryo transfer. *Pediatr Dev Pathol*. 2012 Mar-Apr;15(2):127-31.
- [2] Ibara AS, Marcorelles P, Le Martelot MT, Touffet N, Moalic E, Hery-Arnaud G, Giroux JD, Le Flohic AM. Two cases of systemic *Candida glabrata* infection following in vitro fertilization and embryo transfer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004 Jan;23(1):53-6.
- [3] Klein JU, Missmer SA, Jackson KV, Orasanu B, Fox JH, Racowsky C. In vitro fertilization outcomes after transfer of embryos contaminated with yeast. *Fertil Steril*. 2009 Jan;91(1):294-7.

Les recommandations

Un travail a été conjointement mené par l'ABM et le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) en 2012 pour établir des recommandations sur la procédure de désinfection avant une ponction ovocytaire chez les femmes bénéficiant d'une assistance médicale à la procréation (AMP) afin d'éviter la survenue d'incidents ou d'effets indésirables en lien avec une contamination bactérienne ou à levure chez les femmes ou sur les gamètes ou embryons. On peut les retrouver sur le site du HCSP ou sur le site de l'ABM en suivant les liens ci-dessous :

<https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=292>

https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/desinfection_ponction_ovocytaire.pdf

Conclusion

A terme, il serait intéressant d'entamer une réflexion avec un groupe de travail sur une conduite à tenir à laquelle pourraient se référer les différents professionnels de santé confrontés à des situations de contamination à levure des cultures telle que celles qui sont décrites ci-dessus.

Point AMP Vigie

«CLA désigné sur deux sites différents »



Réponse de l'Agence de la biomédecine :

Certains CLA sont nommés sur deux sites à la fois : dans un centre d'insémination artificielle et dans un centre clinico-biologique.

Lorsqu'on souhaite saisir une déclaration et si vous êtes CLA pour plusieurs centres d'AMP, il est nécessaire de se connecter avec le profil CLA du centre concerné par la déclaration.

Ainsi, si vous vous connectez sur AMP Vigie pour réaliser une déclaration, il faut vérifier le profil de connexion :

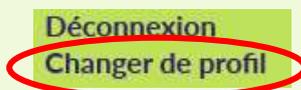
Utilisateur :

Profil :

Correspondant local AMP vigilance (Bio) -

Correspondant local AMP vigilance (CCB) -

Si vous êtes déjà connecté vous pouvez changer de profil en utilisant les entrées en haut à droite du tableau de bord comme indiqué ci-dessous :



Une fois le profil de correspondant local d'AMP vigilance (CLA) correspondant au centre concerné sélectionné (CCB ou Bio), vous pourrez créer et transmettre votre déclaration d'AMP vigilance.

Point d'information : Atelier AMP Vigilance - FFER

L'Agence de la biomédecine a organisé le 9^{ème} atelier AMP Vigilance le 25 septembre 2019 dans le cadre du congrès de la FFER à Paris. Depuis quelques années, la participation croissante des professionnels de santé à cet atelier montre l'intérêt de ce dispositif de vigilance pour le partage d'expériences. Il permet des échanges entre les professionnels avec l'objectif d'améliorer les pratiques. En 2019, cent soixante-quinze professionnels de la reproduction, biologistes et gynécologues obstétriciens ont assisté à cette réunion.

Les thématiques suivantes ont été abordées :

- Elaboration d'un outil d'aide à la réalisation d'une cartographie des risques dans un centre d'AMP,
- Point d'étape sur l'enquête relative aux hémopéritoines,
- Résultats de l'enquête sur les incubateurs à CO2,
- AMP et Thrombose.

L'ensemble des présentations ont été envoyées par mail aux correspondants locaux d'AMP vigilance, personnes responsables et coordinateurs de centres d'AMP et sont disponibles sur le site de la FFER 2019 à l'adresse suivante : https://www.eventmanager.fr/crm-1/www/event.do?_method=init&idref=98&db=24&p=5

Pour en savoir plus

<https://www.agence-biomédecine.fr/AMPVigilance>