

AVIS

relatif à la procédure de désinfection avant ponction ovocytaire dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (AMP)

28 septembre 2012

Par lettre du 23 novembre 2011, l'Agence de la biomédecine a demandé au HCSP de rédiger des recommandations sur la procédure de désinfection avant une ponction ovocytaire chez les femmes bénéficiant d'une assistance médicale à la procréation (AMP).

Les recommandations présentées dans cet avis ont été élaborées par un groupe de travail spécifique réunissant des experts du HCSP (commission spécialisée « Sécurité des patients »), des experts gynécologues, épidémiologistes, hygiénistes et biologistes. Au-delà de la recherche bibliographique, un état des lieux, large mais non exhaustif, portant sur les pratiques actuelles a été réalisé auprès des centres agréés. Des représentants de l'Agence de la biomédecine ont également été auditionnés par le groupe de travail.

Le HCSP rappelle le cadre général de la ponction ovocytaire.

Ces ponctions ne peuvent être pratiquées que dans des centres autorisés (actuellement au nombre de 105) par le directeur de l'Agence régionale de santé. La loi du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique, modifiant les dispositions de la loi du 6 août 2004, a supprimé les agréments de praticiens pour les activités d'AMP délivrés par l'Agence de la biomédecine. Désormais, l'évaluation des praticiens est également faite par l'Agence régionale de santé.

Conformément aux dispositions européennes (directives du 31 mars 2004 et du 24 octobre 2006), le décret n°2008-588 du 19 juin 2008 détermine les modalités du dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation. Sa mise en œuvre a été confiée à l'Agence de la biomédecine. Celle-ci collecte les informations transmises par le correspondant local d'AMP vigilance, dont les incidents relatifs aux ponctions folliculaires.

Chaque année, environ 60 000 ponctions ovocytaires sont réalisées en France. Le geste est rapide, relativement simple mais nécessite une certaine expérience. Il se réalise majoritairement par voie transvaginale, au travers des culs-de-sac vaginaux, sous échoguidage, sous anesthésie locale ou générale en fonction des habitudes des centres et des indications médicales. La ponction doit se faire à proximité d'un service de chirurgie gynécologique pour palier d'éventuelles complications chirurgicales.

Actuellement, il n'existe pas de consensus concernant la préparation cutanéomuqueuse préopératoire, notamment les antiseptiques à utiliser et leurs modalités d'emploi, la nécessité ou non d'un rinçage secondaire en intravaginal, afin d'éviter toute toxicité pour les gamètes prélevés, les règles générales d'antibioprophylaxie. Les pratiques retrouvées au niveau des centres sont très variables.

Concernant les **risques infectieux** liés aux ponctions ovocytaires, sur les 60 000 ponctions d'ovocytes recensées chaque année, le dispositif d'AMP vigilance (pôle sécurité qualité de l'Agence de la biomédecine), qui recueille et analyse les incidents, a reçu 73 signalements relevant du critère A2b (maladie transmissible et événement infectieux) entre le 1^{er} janvier 2009 et le 21 juin 2012 dont 37 infections identifiées (23 abcès ovariens, 11 pelvipéritonites et 3

bactériémies); ces dernières représentent 3,1 % des 1 171 évènements signalés [1]. Les microorganismes en cause étaient essentiellement *Escherichia coli* et des streptocoques du groupe B. Le taux d'infection rapporté au nombre annuel de ponctions se situerait entre 0,025 % et 0,05 % selon que l'on comptabilise uniquement les infections authentifiées ou l'ensemble des signalements du critère A2b.

Ce taux est cohérent avec les données de la littérature qui positionnent les infections comme une complication exceptionnelle dont le taux moyen est estimé entre 0,3 % et 0,6 % (avec des variations allant de 0,02 % à 1,5 %) [2-4].

Les infections sont essentiellement pelviennes (abcès ovariens, appendicites par perforation, péritonites), mais des spondylodiscites ont également été décrites [5]. Le microorganisme le plus souvent retrouvé est *Escherichia coli* et le mécanisme de l'infection le plus souvent évoqué est une inoculation directe de bactéries d'origine vaginale dans la cavité péritonéale « à la pointe » de l'aiguille d'aspiration [6-8]. En effet, de grandes séries de ponctions ovocytaires par voie coelioscopique ou abdominale ne rapportaient pas d'infections pelviennes [9]. Plus rarement a été décrite la ponction d'une annexe infectée de façon chronique [10-12] ou d'un endométriose ovarien dont le contenu sanguin constitue un milieu de culture favorable au développement de germes [7, 12], voire une ponction accidentelle de l'intestin [8].

Ainsi, les risques infectieux ne se situent pas uniquement au niveau de la procédure de désinfection, mais tout au long du processus intégré que représente l'acte global de ponction ovocytaire.

C'est pourquoi le HCSP recommande, plusieurs mesures préventives, dont la procédure de désinfection avant ponction, pour concourir à la maîtrise des risques infectieux.

A. La préparation cutanéomuqueuse de la patiente

1) L'antisepsie de la zone anatomique

Siège d'une procédure invasive, elle représente une mesure essentielle. Pour la ponction ovocytaire, les mesures reconnues pour leur efficacité sont celles des gestes par voie endovaginale [13-14] :

- antisepsie vulvopérinéale en 4 temps : détersion avec un savon antiseptique, suivie d'un rinçage à l'eau stérile, d'un séchage et de l'application d'un antiseptique,
- complétée par une antisepsie vulvovaginale : application du même antiseptique que pour la phase précédente.

2) Les antiseptiques utilisés

Différentes familles d'antiseptiques ont été utilisées pour la désinfection des culs-de-sac vaginaux.

En raison du contact avec des muqueuses, tout antiseptique en solution alcoolique est exclu.

Il n'est pas possible de recourir à la chlorhexidine (famille des biguanides) car la chlorhexidine en solution aqueuse commercialisée en France ne doit pas être utilisée pour l'antisepsie du champ opératoire, du fait d'une trop faible activité antimicrobienne [15].

La povidone iodée aqueuse est la plus couramment employée car elle réduit efficacement la flore vaginale [16], la plupart des auteurs faisant suivre l'étape de désinfection d'un rinçage au sérum physiologique en raison de la crainte d'une toxicité potentielle vis-à-vis des échantillons biologiques prélevés (ovocytes) [16-18].

En cas d'intolérance à la povidone, les antiseptiques chlorés (hypochlorite de sodium) constituent une alternative, mais on ne dispose actuellement d'aucune étude sur leur toxicité vis-à-vis des ovocytes.

Les modalités d'utilisation des antiseptiques sont également très importantes à respecter. Dans ce cadre, il convient de se référer aux conditions d'utilisation préconisées par le fabricant et figurant dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) établi d'après le dossier

d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Le RCP indique notamment les indications, contre-indications, temps nécessaire et précautions d'emploi à respecter.

La préparation cutanéomuqueuse doit faire l'objet d'une procédure écrite et son respect doit être régulièrement évalué.

3) Toxicité des antiseptiques utilisés vis-à-vis des ovocytes

Les résultats des études de cytotoxicité *in vitro* de la povidone iodée sont convergentes : elle apparaît toxique pour les cellules à intense activité mitotique *in vitro* comme les fibroblastes, les ostéoblastes et les chondrocytes, y compris à des doses infracliniques (< 1 %), si l'exposition est prolongée. Ces constatations ont d'ailleurs conduit la plupart des auteurs à faire suivre l'étape de désinfection d'un rinçage au sérum physiologique en raison de la crainte d'une toxicité potentielle vis-à-vis des échantillons biologiques prélevés (ovocytes) [16-18].

Il est à noter cependant, qu'en AMP, les conditions techniques de prélèvement des ovocytes ne conduisent pas à exposer massivement ni de façon prolongée les ovocytes à la povidone iodée. La faible quantité de povidone iodée qui peut contaminer l'aiguille, lors de la traversée des culs-de-sac vaginaux, sera immédiatement diluée par les quelques cm³ de fluide folliculaire aspirés avec le complexe cumulo-ovocytaire, puis par les milieux de rinçage et les milieux de culture des ovocytes avant leur incubation. Aucune étude précise de cette possible contamination n'a cependant jamais été rapportée.

Trois publications concernent l'application de la povidone iodée *in vivo* et comparent les résultats en FIV/ICSI selon qu'une désinfection vaginale par la povidone iodée a été réalisée ou pas avant la ponction folliculaire. Une étude rétrospective portant sur une petite série (108 ponctions) ne retrouve aucun impact de la povidone, pourtant non rincée, sur les taux de fécondation, implantation et grossesse clinique, comparé à l'usage du seul sérum physiologique stérile [16]. Deux autres travaux prospectifs randomisés, réalisés sur de plus grandes séries de 334 [19] à 721 cycles [18], décrivent quant à eux en cas d'utilisation de la povidone sans rinçage, versus sérum physiologique ou versus povidone avec rinçage, une diminution des taux de grossesses cliniques ou une augmentation des taux de grossesses biochimiques, sans modification des taux de fécondation et de clivage.

Dans l'attente de recherches complémentaires (cf. fin de l'avis), un rinçage par sérum physiologique après désinfection par povidone iodée aqueuse est recommandé (avis d'experts).

B. L'antibioprophylaxie

Il n'y a pas actuellement d'études ayant démontré l'impact de l'antibioprophylaxie systématique en termes de prévention d'infections dans le cadre des ponctions : risque faible entraînant une difficulté de mise en évidence d'impact, cas d'infections sous antibioprophylaxie.

L'antibioprophylaxie peut être retenue en présence de facteurs de risque chez la donneuse : endométriose, endométriome, antécédents d'inflammation ou de chirurgie pelvienne (avis d'experts) [20-22]. En cas d'utilisation, leur choix doit être pertinent et le respect des modalités de leur utilisation indispensable. Par analogie avec la chirurgie gynécologique par voie basse, il est possible de se référer aux recommandations de la Société française d'anesthésie-réanimation (SFAR) en matière d'antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle : dose unique d'une céphalosporine de 2^e génération en l'absence d'allergie aux bêta-lactamines (alternative en cas d'allergie : gentamycine + métronidazole) [23].

L'antibioprophylaxie doit faire l'objet d'une procédure écrite et son respect régulièrement évalué.

C. La gestion des dispositifs médicaux

Une attention particulière doit être apportée à la qualité microbiologique des dispositifs médicaux (DM) directement impliqués dans la procédure de ponction ovocytaire.

a) La sonde d'échographie

Sa destination finale étant le vagin, elle est considérée comme un matériel semi-critique et elle requiert une désinfection de niveau intermédiaire après chaque utilisation. Classiquement, celle-ci est faite par immersion dans un désinfectant à la concentration et pour une durée adéquates pour obtenir le niveau requis [24]. En référence aux rapport et avis du Haut Conseil de la santé publique, une alternative possible est de réaliser cette désinfection avec des lingettes pré-imprégnées (ou à imprégner) de détergent-désinfectant ne contenant pas d'aldéhyde et ayant le marquage CE pour tout produit revendiquant une action désinfectante sur les DM, sous réserve d'utilisation d'une gaine de protection adaptée et de la vérification de son intégrité en début et fin de procédure (possibilité de contact direct avec des liquides biologiques, notamment en cas de rupture de la gaine) ; ces lingettes sont présentées dans un conditionnement adapté à l'activité journalière pour respecter les conditions d'utilisation et notamment un taux d'imprégnation suffisant [25-26].

b) Le gel d'échographie

Le gel est stérile, en conditionnement unitaire et à usage unique [27].

c) La gaine de protection de la sonde d'échographie

Elle est adaptée à la sonde d'échographie, stérile, à usage unique et avec le marquage CE [25-26].

d) Le guide métallique

Il est stérile, l'usage unique étant à privilégier, ou réutilisable (et dans ce cas stérilisé après chaque utilisation à l'autoclave à vapeur d'eau à 134°C pendant 18 minutes). Il est placé à l'extérieur de la gaine de telle sorte que celle-ci ne soit pas perforée par l'aiguille lors de la biopsie. La fixation extérieure « clippée » sur la sonde étant un point de faiblesse possible risquant de déchirer la gaine à ce niveau, il importe de vérifier systématiquement l'intégrité de la totalité de la gaine lors de la mise en place et en fin de procédure, en insistant sur ces zones critiques.

e) L'aiguille d'aspiration

Elle est stérile, à usage unique.

La gestion des dispositifs médicaux doit faire l'objet d'une procédure écrite et son respect doit être régulièrement évalué.

D. Le nombre de ponctions

Il est préconisé de limiter le nombre de ponctions au travers des culs-de-sac vaginaux au cours d'une même collecte (pas plus de 2 pour certains auteurs) [4].

E. L'information de la patiente

Le risque infectieux doit faire partie du corpus d'information délivré à la patiente en amont de la ponction [28]. Il est cité dans le guide de l'AMP qui est remis aux couples avant l'AMP [29]. Par ailleurs, au cours de l'interrogatoire et examen préalables, les facteurs de risque liés à la patiente doivent être recherchés et si besoin, l'intervention retardée. Dans ce cadre, des prélèvements vaginaux peuvent être réalisés en amont de la ponction. Il n'y pas eu d'études visant à évaluer leur intérêt.

F. Le signalement des infections

En cas de survenue d'une infection dans les suites d'une ponction, en parallèle de la déclaration de l'événement auprès de l'Agence de la biomédecine, l'AMP vigilance en informe l'infectiovigilant ou l'équipe opérationnelle d'hygiène de l'établissement qui appliqueront la procédure réglementaire de signalement des infections nosocomiales.

Au-delà de ces mesures préventives vis-à-vis des risques infectieux élaborées en fonction de l'état de l'art actuel, le HCSP estime pertinent que des **recherches complémentaires** sur les effets de la povidone et d'autres désinfectants non encore embryotestés soient menées : concentration réellement retrouvée au contact des ovocytes prélevés, effet sur le développement des embryons humains jusqu'en blastocyste, impact sur l'implantation et le développement à terme ...

Actuellement, **des désinfectants efficaces** sur virus, bactéries et champignons, testés comme étant non toxiques pour les gamètes et les embryons, sont disponibles essentiellement pour l'usage dans le laboratoire d'AMP sous forme de sprays et lingettes. **Leur utilisation éventuelle dans le cadre de la ponction pourrait être évaluée.**

De même, la rédaction par les experts du domaine, sous l'égide de l'Agence de la biomédecine, **de recommandations de bonnes pratiques globales** liées à l'activité de ponction ovocytaire est souhaitable.

Références bibliographiques

- 1- Agence de la biomédecine. Rapport d'activité 2011.
- 2- Aragona C, Mohamed MA, Espinola MS et al. Clinical complications after transvaginal oocyte retrieval in 7,098 IVF cycles. *Fertil Steril* 2011;95(1):293-4.
- 3- Bodri D, Guillén JJ, Polo A, Trullenque M, Esteve C, Coll O. Complications related to ovarian stimulation and oocyte retrieval in 4052 oocyte donor cycles. *Reprod Biomed Online* 2008 Aug;17(2):237-43.
- 4- Sarhan A, Muasher SJ. Surgical complications of in vitro fertilization. *Middle East Fertility Society Journal* 2007;12(1):1-7.
- 5- Almog B, Rimón E, Yovel I, Bar-Am A, Amit A, Azem F. Vertebral osteomyelitis: a rare complication of transvaginal ultrasound-guided oocyte retrieval. *Fertil Steril* 2000;73(6):1250-2.
- 6- Dicker D, Ashkenazi J, Feldberg D, Levy T, Dekel A, Ben-Rafael Z. Severe abdominal complications after transvaginal ultrasonographically guided retrieval of oocytes for IVF & ET. *Fertil. Steril.* 1993, 59: 1313 – 15.
- 7- Den Boon J, Kimmel CE, Nagel HT, van Roosmalen J. Pelvic abscess in the second half of pregnancy after oocyte retrieval for in-vitro fertilization: case report. *Hum Reprod.* 1999, 14: 2402-3.
- 8- El-Shawarby S, Margara R, Trew G, Lavery S. A review of complications following transvaginal oocyte retrieval for in-vitro fertilization. *Hum Fertil (Camb).* 2004, 7, 2: 127-33.
- 9- Bennett SJ, Waterstone JJ, Cheng WC, Parsons J. Complications of transvaginal ultrasound-directed follicle aspiration: a review of 2670 consecutive procedures. *J. Assist. Reprod. Genet.* 1993, 10: 72-77.
- 10- Dicker D, Dekel A, Orvieto R, Bar-Harva I, Feldberg D, Ben-Rafael Z. Ovarian abscess after ovum retrieval for IVF. *Hum. Reprod.* 1998, 13: 1813- 14.
- 11- Varras M, Polyzos D, Tsikini A, Antypa E, Apessou D, Tsouroulas M. Ruptured tubo-ovarian abscess as a complication of IVF treatment: clinical, ultrasonographic and histopathologic findings. A case report. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2003, 30, 2-3: 164-8.
- 12- Matsunaga Y, Fukushima K, Nozaki M, Nakanami N, Kawano Y, Shigematsu T, Satoh S, Nakano H. A case of pregnancy, complicated by the development of a tubo-ovarian abscess, following in vitro fertilization and embryo transfer. *Am. J. Perinatol.* 2003, 6: 277-282.
- 13- Société française d'hygiène hospitalière. Guide pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales en maternité. Juin 2009. Disponible sur : http://www.sf2h.net/publications-SF2H/SF2H_surveillance-et-prevention-des-IN-en-maternite-2009.pdf
- 14- Haut Conseil de la santé publique. Société française d'hygiène hospitalière. Surveiller et prévenir les infections associées aux soins. Septembre 2010. Disponible sur : http://www.sf2h.net/publications-SF2H/SF2H_surveiller-et-prevenir-les-IAS-2010.pdf
- 15- Société française d'hygiène hospitalière. Gestion préopératoire du risque infectieux. Conférence de consensus. Mars 2004. Disponible sur : <http://www.sf2h.net/publications-sf2h.html>
- 16- Tsai YC, Lin MY, Chen SH et al. Vaginal disinfection with povidone iodine immediately before oocyte retrieval is effective in preventing pelvic abscess formation without compromising the outcome of IVF-ET. *J Assist Reprod Genet* 2005;22(4):173-5.
- 17- Weinreb EB, Cholst IN, Ledger WJ, Danis RB, Rosenwaks Z. Should all oocyte donors receive prophylactic antibiotics for retrieval? *Fertil Steril* 2010;94(7):2935-7.

- 18- Hannoun A, Awwad J, Zreik T, Ghaziri G, Abu-Musa A. Effect of betadine vaginal preparation during oocyte aspiration in in vitro fertilization cycles on pregnancy outcome. *Gynecol Obstet Invest* 2008;66(4):274-8.
- 19- Van Os HC, Roozenburg BJ, Janssen-Caspers HA, Leerentveld RA, Scholtes MC, Zeilmaker GH, Alberda AT. Vaginal disinfection with povidon iodine and the outcome of in-vitro fertilization. *Hum Reprod*. 1992, 7, 3: 349-50.
- 20- Sowerby E, Parsons J. IVF : how we can reduce the risks of infection. *The obstetrician & Gynaecologist* 2006;8:159-163.
- 21- Benaglia L, Somigliana E, Iemello R, Colpi E, Nicolosi AE, Ragni G. Endometrioma and oocyte retrieval-induced pelvic abscess: a clinical concern or an exceptional complication? *Fertil Steril* 2008;89(5):1263-6.
- 22- El-Toukhy T, Hanna L. Pelvic infection after oocyte retrieval: a preventable complication or an inevitable risk? *J Obstet Gynaecol* 2006;26(7):701-3.
- 23- Société française d'anesthésie réanimation. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes). Conférence de consensus. Janvier 2011. Disponible sur : <http://www.sfar.org/article/669/antibioprophylaxie-en-chirurgie-et-medecine-interventionnelle-patients-adultes-cc-2010>
- 24- Ministère de l'emploi et de la solidarité. Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Comité technique des infections nosocomiales. Désinfection des dispositifs médicaux. Guide des bonnes pratiques 1998.
Disponible sur : http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/Ministere_Sante/1998_desinfection_ministere.pdf
- 25- Haut Conseil de la santé publique. Commission spécialisée sécurité sanitaire. Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins. Gaines de protection à usage unique pour dispositifs médicaux réutilisables : recommandations d'utilisation. Rapport, 14 décembre 2007. Disponible sur : http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20071214_GainesProtec.pdf
- 26- Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la désinfection des sondes à échographie endocavitaire. 17 octobre 2008. Disponible sur : http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20081017_desoneche.pdf
- 27- Circulaire EM1/DH n° 960479 du 6 février 1996, portant sur les recommandations relatives à l'usage du gel d'échographie.
- 28- Code de la santé publique. Loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.
- 29- Agence de la biomédecine. Le guide de l'assistance médicale à procréation. 2011.

La CSSP a tenu sa réunion le 28 septembre 2012 : 9 membres qualifiés sur 15 étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 9 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

Avis produit par la Commission spécialisée Sécurité des patients
Le 28 septembre 2012

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne
75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr