

Direction générale médicale et scientifique

Dossier suivi par
Direction Procréation, Embryologie et Génétique humaines
Docteur Françoise MERLET
francoise.merlet@biomedecine.fr

Pole Sécurité Qualité
Docteur Sophie LUCAS-SAMUEL
sophie.lucas-samuel@biomedecine.fr
Docteur Jacques-Olivier GALDBART
jacques-olivier.galdbart@biomedecine.fr

La directrice générale

aux coordinateurs et personnes responsables
des centres biologiques et clinico-biologiques
d'AMP

Pour attribution

Saint-Denis le 27 juillet 2016

**Prise en charge en assistance médicale à la procréation (AMP), en préservation
de la fertilité et en don de gamètes**

**dans les départements français d'Amérique et en métropole
dans le contexte de l'épidémie à virus Zika**

**Recommandations professionnelles [du 8 février 2016 (V1), modifiées le 18
mars 2016(V2)] / Nouvelle version (V3) du 27 juillet 2016**

Un groupe d'experts¹ a été constitué par l'Agence de la biomédecine pour élaborer ces recommandations. Il a été régulièrement consulté pour analyser l'évolution des connaissances acquises, de l'épidémie et de ses conséquences dans le domaine de l'assistance médicale à la procréation (AMP), de la préservation de la fertilité et du don de gamètes.

Compte tenu des données récentes sur la transmission sexuelle du virus Zika et de la valeur diagnostique de la recherche d'anticorps anti-Zika, ainsi que des recommandations françaises et internationales en vigueur et notamment de l'avis du Haut Conseil de la santé publique (HCSP)², ces recommandations ont pu évoluer en introduisant la sérologie dans l'algorithme de prise en charge des patients métropolitains.

En l'état actuel des connaissances, il n'a malheureusement pas été possible de faire évoluer les recommandations pour les patients résidant dans les départements français d'Amérique (DFA) du fait des inconnues persistantes sur l'immunité acquise post-infection à virus Zika. Seule la conservation des ovocytes reste envisageable dans des conditions précises.

Ces recommandations s'appliquent à compter de leur publication pour une période non connue à ce jour et seront adaptées aux connaissances nouvellement acquises et à l'évolution de l'épidémie.

Ces recommandations concernent :

- les couples souhaitant une AMP ;
- les patients souhaitant bénéficier d'une préservation de la fertilité ;
- les personnes souhaitant donner des gamètes ;

lorsque les personnes concernées ou leur partenaire résident :

- dans les départements français d'Amérique (DFA) ;

¹ La composition du groupe est disponible à la fin du document

² Actualisation de l'avis du Haut Conseil de la santé publique du 8 février 2016 relatif aux mesures recommandées pour éviter la transmission du virus Zika par voie sexuelle – 20 juin 2016

- en métropole après avoir séjourné récemment en zone **de circulation active du virus Zika**

Ces recommandations visent à répondre au risque d'infection par le virus Zika en péri-conceptionnel et pendant la grossesse quel que soit le lieu de résidence de la femme, en prenant en compte à la fois le risque de transmission vectorielle (dans les DFA) et le risque de transmission par voie sexuelle (en métropole).

Elles viennent compléter les recommandations émises par le Haut Conseil de la santé publique pour les personnes vivant dans des zones de circulation active du virus Zika ou pour les personnes voyageant dans ces zones, dès lors qu'elles ont un projet d'enfant ou qu'elles sont enceintes³.

³ <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=565>

Dans les départements français d'Amérique (DFA)

Couples résidant dans les DFA souhaitant une AMP dans les DFA ou en métropole

La règle de base qui s'applique est le report systématique de la tentative d'AMP, de façon à éviter de mener une grossesse obtenue par un acte médical dans les DFA, qu'il s'agisse d'insémination artificielle, de fécondation *in vitro* ou de transfert d'embryons congelés, dans l'attente de nouvelles données scientifiques et tant que la situation d'épidémie perdurera.

Toutefois, dans certaines situations où le report de la tentative serait susceptible d'entraîner une véritable perte de chance pour le couple, en raison de l'âge de la femme ou de son statut ovarien⁴, seule la cryoconservation des ovocytes peut être envisagée. En l'absence de données disponibles sur les risques encourus, ces situations doivent être justifiées au plan médical.

Dans ces situations :

- ✚ Des tests à la recherche de l'infection par le virus Zika sont effectués par RT-PCR⁵ sur le sang et les urines de la patiente :
 - en cas de positivité d'un des tests, la cryoconservation des ovocytes n'est pas envisageable. Les tests pourront être renouvelés jusqu'à leur négativation avant d'envisager la démarche de cryoconservation ;
 - en cas de négativité des deux tests, la démarche de cryoconservation est envisageable sous réserve de la répétition des tests et de résultats négatifs en début de stimulation.
- ✚ La décision est validée au cas par cas au sein de l'équipe médicale pluridisciplinaire qui a évalué la perte de chance pour le couple concerné ; les éléments médicaux de justification sont inscrits dans le dossier du couple.
- ✚ Une information est délivrée sur l'état actuel des connaissances sur le risque infectieux.
- ✚ La stimulation ovarienne, le prélèvement, la vitrification et la conservation des ovocytes impliquent le consentement éclairé de la patiente.
- ✚ Les actes sont réalisés dans un circuit d'AMP en contexte viral⁶ pour prendre en compte le risque de contagion entre la dernière recherche de virus dans le sang et les urines et la ponction.
- ✚ De même, des échantillons de liquides folliculaires sont conservés congelés en vue de tests par RT-PCR préalables à toute utilisation ultérieure⁷.

Pour les femmes qui ont été infectées par le virus Zika, pour lesquelles le diagnostic d'infection Zika a été confirmé (RT-PCR positive dans le sang ou les urines ou sérologie anti-Zika positive confirmée par un test de séro-neutralisation), il est envisageable de proposer une cryoconservation des ovocytes à distance de cette infection⁸ alors que la recherche de virus dans le sang et les urines s'est négativée. Dans ces situations, il n'est pas nécessaire de recourir à un circuit spécifique en contexte viral pour le traitement des ovocytes recueillis.

⁴ Les critères permettant d'évaluer la perte de chance du fait du report de la tentative d'AMP d'une durée inconnue aujourd'hui sont à discuter au sein de l'équipe pluridisciplinaire du centre d'AMP

⁵ Les tests par RT-PCR Zika dans les différents fluides biologiques doivent avoir fait l'objet d'une validation

⁶ Tel que décrit dans l'arrêté du 3 août 2010 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques en AMP

⁷ Selon les nouvelles connaissances acquises lorsque l'utilisation ultérieure est envisagée

⁸ Par mesure de précaution, il est recommandé d'attendre au moins 2 mois après la date présumée du contagion

Patients souhaitant bénéficier d'une préservation de la fertilité dans les DFA

Dans les situations où le report est susceptible d'entraîner une véritable perte de chance pour le patient, il est envisageable, après information spécifique et recueil du consentement, de cryoconserver les gamètes ou les tissus germinaux.

- ✚ La conduite à tenir est discutée au cas par cas au sein de l'équipe médicale pluridisciplinaire qui évalue la perte de chance si une préservation de la fertilité n'est pas faite, tenant compte de la situation médicale du patient concerné (en considérant par exemple la possibilité de différer le traitement contre le cancer ou le risque de toxicité du traitement sur la fertilité et également les résultats des RT-PCR...).
- ✚ Des tests à la recherche d'une infection par le virus Zika sont effectués par RT-PCR sur le sang et les urines des patients :
 - Chez l'homme, des tests complémentaires devront être effectués sur le plasma séminal avant préparation du sperme et sur la fraction finale des spermatozoïdes après préparation (gradient et lavages) :
 - si le test sur la fraction finale est positif, les paillettes ne pourront pas être utilisées en AMP ;
 - si le test sur la fraction finale est négatif, la préservation est poursuivie ; toutefois, l'utilisation ultérieure des paillettes devra être discutée en fonction des résultats des autres tests et de l'avancée des connaissances.
 - Chez la femme, en cas de positivité d'un des tests, la préservation de la fertilité sera discutée au cas par cas en tenant compte notamment de la possibilité de différer la préservation de la fertilité dans l'attente de la négativation de ces tests. Lorsque le prélèvement ovocytaire est effectué, un test complémentaire sera effectué par RT-PCR dans le liquide folliculaire. En cas de positivité de ce dernier, en l'état actuel des connaissances, l'utilisation ultérieure des ovocytes ne pourra pas être envisagée.
 - Chez l'enfant, la conservation du tissu germinale est envisageable après discussion de l'équipe médicale pluridisciplinaire en tenant compte des résultats des tests par RT-PCR sur le sang et les urines. L'utilisation ultérieure des tissus ne pourra être envisagée qu'au vu des nouvelles connaissances acquises.
- ✚ Une information est délivrée sur cette démarche et le patient (ou son représentant) consent à la conservation, le cas échéant, des gamètes ou des tissus germinaux.
- ✚ Les actes sont réalisés dans un circuit d'AMP en contexte viral.

Si la femme présente un antécédent d'infection par le virus Zika avec les confirmations biologiques nécessaires (RT-PCR positive dans le sang ou les urines ou sérologie anti-Zika positive confirmée par le test de séro-neutralisation), il est envisageable de proposer une cryoconservation du tissu ovarien ou des ovocytes. Dans ces situations, il n'est pas nécessaire de recourir à un circuit spécifique en contexte viral dans la mesure où la recherche de virus dans le sang et les urines s'est négativée.

Personnes souhaitant donner des gamètes dans les DFA

L'activité de don de gamètes est arrêtée pour une durée qui dépendra de l'acquisition de nouvelles connaissances scientifiques.

En métropole

Couples résidant en métropole souhaitant être pris en charge en AMP après un séjour de l'un ou l'autre dans une zone de circulation active du virus Zika⁹

La règle de base qui s'applique est le report systématique de toute prise en charge du couple en AMP **au-delà de 2 mois** après le retour de la zone de circulation active du virus Zika.

Au-delà de 2 mois suivant le retour, les préconisations suivantes s'appliquent :

Une sérologie anti-Zika associant la recherche d'IgM et d'IgG¹⁰ est effectuée chez les deux membres du couple de façon à évaluer leur statut vis-à-vis de l'infection Zika.

A noter : les résultats de la sérologie faite chez la femme n'interviendront pas directement dans l'algorithme de la prise en charge. La sérologie peut toutefois permettre de clarifier le statut de la femme vis-à-vis du virus Zika. Dans la mesure où seul le statut de l'homme vis-à-vis du virus Zika est pris en compte pour la prise en charge, il peut être jugé suffisant de conserver un échantillon de sérum de la femme pour une meilleure compréhension, a posteriori, des différentes situations.

- ✚ Une sérologie négative chez l'homme permet d'accéder à la demande d'AMP sans qu'il soit nécessaire de faire des recherches supplémentaires ou de recourir à un circuit d'AMP en contexte viral.
- ✚ Une sérologie positive chez l'homme doit conduire à effectuer la recherche du virus Zika par RT-PCR sur le plasma séminal (avant préparation du sperme) et sur la fraction finale des spermatozoïdes après préparation (gradient et lavages).
 - Pour cela, la préparation du sperme est réalisée dans un circuit d'AMP en contexte viral et des paillettes sont conservées dans l'attente des résultats des tests virologiques pour l'AMP ultérieure.
 - La suite de la prise en charge dépend des résultats des tests effectués sur le sperme :
 - si le test est négatif à la fois sur le plasma séminal et la fraction finale, l'AMP peut être réalisée avec les paillettes testées sans nécessairement recourir à un circuit d'AMP en contexte viral ; le cas échéant, le centre d'AMP en contexte viral remet les paillettes au centre d'AMP qui réalisera l'AMP ;
 - si le test sur le plasma séminal est positif alors que le test sur la fraction finale est négatif, l'AMP est envisageable avec ces paillettes dans les conditions suivantes :
 - pour la conjointe, avant de débiter la stimulation, les rapports auront été protégés depuis au moins un mois et continueront de l'être ; les tests par RT-PCR sont contrôlés sur le sang et les urines et doivent être négatifs ;
 - l'AMP est réalisée dans un circuit d'AMP en contexte viral avec les paillettes testées ;
 - si le test sur la fraction finale est positif, les paillettes constituées ne pourront pas être utilisées ultérieurement en AMP.

⁹ La liste à jour des zones de circulation active du virus Zika est disponible sur le site web de l'ECDC http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/zika-outbreak/Pages/Zika-countries-with-transmission.aspx

¹⁰ Selon une technique ELISA marquée CE au titre de la directive européenne 98/79/CE

- ✚ Une information est délivrée sur l'état actuel des connaissances et sur la nécessité de protéger les rapports sexuels dans l'attente des résultats des tests.
- ✚ La réalisation de l'AMP implique le consentement des deux membres du couple à l'AMP.

Patients résidant en métropole souhaitant être pris en charge en préservation de la fertilité après un séjour dans une zone de circulation active du virus Zika¹¹ ou dont le partenaire a fait un séjour récent dans une zone de circulation active du virus Zika¹²

La règle de base qui s'applique est le report systématique de la prise en charge **au-delà de 2 mois** après le retour de la zone de circulation active du virus Zika.

Au-delà de 2 mois

- ✚ Une sérologie anti-Zika associant la recherche d'IgM et d'IgG¹³ est effectuée chez la ou les personne(s) concernée(s) par le voyage afin de déterminer son (leurs) statut(s) vis-à-vis de l'infection à virus Zika.

Chez l'homme pris en charge en préservation de la fertilité

- ✚ Si la sérologie est négative, la préservation de la fertilité est réalisée sans recourir à un centre d'AMP en contexte viral ;
- ✚ Si la sérologie est positive, un test par RT-PCR est systématiquement effectué sur le plasma séminal avant préparation du sperme et sur la fraction finale des spermatozoïdes après préparation (gradient et lavages).
- ✚ Pour cela, la préparation du sperme est réalisée dans un circuit d'AMP en contexte viral et des paillettes sont conservées dans l'attente des résultats des tests pour l'AMP ultérieure :
 - si le test est négatif à la fois sur le plasma séminal et la fraction finale, la poursuite de la conservation et l'utilisation ultérieure ne nécessitent pas de recourir à un circuit d'AMP en contexte viral ;
 - si le test sur le plasma séminal est positif alors que le test sur la fraction finale est négatif, l'AMP ultérieure sera envisageable avec ces paillettes en respectant un circuit d'AMP en contexte viral ;
 - si le test sur la fraction finale est positif, les paillettes constituées ne pourront pas être conservées en vue d'une utilisation ultérieure en AMP en l'état actuel des connaissances.

Chez la femme prise en charge en préservation de la fertilité

- ✚ Au-delà de 2 mois, si seule la femme a voyagé dans une zone épidémique, la conservation des ovocytes est envisageable et n'impose pas le recours à un circuit d'AMP en contexte viral.
- ✚ Au-delà de 2 mois, si la femme et son partenaire ont voyagé dans une zone épidémique ou si son partenaire a voyagé dans les 6 derniers mois, la conservation des ovocytes est envisageable **après contrôle de la sérologie** de l'homme :
 - Si la sérologie est négative, alors aucune condition supplémentaire n'est requise
 - Si la sérologie est positive, la conservation des ovocytes est envisageable sous les conditions suivantes :
 - des tests RT-PCR sur le sang et les urines de la femme sont effectués au plus près de la stimulation ;

¹¹ La liste à jour des zones de circulation active du virus Zika est disponible sur le site web de l'ECDC http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/zika-outbreak/Pages/Zika-countries-with-transmission.aspx

¹² Pour la préservation féminine de la fertilité ou le don d'ovocytes, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible d'exclure le risque de transmission par voie sexuelle par son conjoint si celui-ci a séjourné dans une zone d'épidémie ; en conséquence, la notion d'un séjour à risque est recherchée chez les deux membres du couple le cas échéant.

¹³ Selon une technique ELISA marquée CE au titre de la directive européenne 98/79/CE

- si les tests sur le sang et les urines sont négatifs, la préparation des ovocytes ne nécessite pas de recourir à un circuit d'AMP en contexte viral ;
 - si les tests sur le sang et les urines sont positifs, la préparation des ovocytes doit se faire en suivant un circuit d'AMP en contexte viral et l'utilisation des ovocytes ne pourra être envisagée qu'au vu de l'évolution des connaissances scientifiques sur le risque encouru.
 - jusqu'au prélèvement des ovocytes, les rapports sexuels sont protégés.
 - des échantillons de liquides folliculaires sont conservés congelés en vue de tests ultérieurs éventuels
- ✚ La réalisation de la préservation de la fertilité implique le consentement éclairé de la personne.

Toutefois, dans les situations où le report est susceptible d'entraîner une vraie perte de chance pour le patient, il est envisageable, dans la période de 2 mois, après information spécifique et recueil du consentement, de cryoconserver les gamètes ou les tissus germinaux.

La décision est validée au cas par cas au sein de l'équipe médicale pluridisciplinaire qui a évalué la perte de chance si une préservation de la fertilité n'était pas faite, tenant compte de la situation médicale du patient concerné (en considérant par exemple la possibilité de différer le traitement contre le cancer ou le risque de toxicité du traitement sur la fertilité et également les résultats des RT-PCR...).

- ✚ Des tests à la recherche d'une infection par le virus Zika sont effectués par RT-PCR sur le sang et les urines des patients :
- chez l'homme, des tests complémentaires devront être effectués sur le plasma séminal avant préparation du sperme et sur la fraction finale des spermatozoïdes après préparation (gradient et lavages) :
 - si le test sur la fraction finale est positif, les paillettes constituées ne pourront pas être utilisées en AMP ;
 - si le test sur le plasma séminal est positif alors que le test sur la fraction finale est négatif, les paillettes pourront être utilisées ultérieurement après discussion prenant en compte l'avancée des connaissances.
 - chez la femme, en cas de positivité d'un des tests, la préservation de la fertilité sera discutée au cas par cas ; si le prélèvement d'ovocytes est effectué, un test complémentaire sera effectué par RT-PCR dans le liquide folliculaire et les lavages. En cas de positivité, l'utilisation ultérieure des ovocytes ne pourra pas être envisagée en l'état actuel des connaissances.
 - chez l'enfant, la conservation du tissu germinal est envisageable quels que soient les résultats des tests par RT-PCR sur le sang et les urines. L'utilisation ultérieure des tissus ne pourra être envisagée qu'au vu des nouvelles connaissances acquises.
- ✚ Une information est délivrée sur cette démarche et le patient (ou son représentant) consent à la conservation le cas échéant des gamètes ou des tissus germinaux.
- ✚ Les actes sont réalisés dans un circuit d'AMP en contexte viral.

Personne souhaitant donner des gamètes en métropole après un séjour de la personne ou de son partenaire dans une zone de circulation active du virus Zika

La personne candidate au don de gamètes est évaluée **au-delà de 2 mois** après le dernier risque de contagion¹⁴ quant à son statut vis-à-vis de l'infection à virus Zika. Il en est de même pour son partenaire, si celui-ci a fait un séjour dans une zone de circulation active du virus Zika, dont le statut vis-à-vis de l'infection Zika doit être aussi évalué préalablement au don. **Toute sérologie positive de la personne candidate au don ou de son partenaire est un motif d'exclusion pour le don.**

¹⁴ Retour d'une zone à risque ou rapports sexuels avec un homme ayant séjourné récemment dans une zone à risque

Composition du groupe

Experts		Agence de la biomédecine	
Louis BUJAN	Médecin de la reproduction Hôpital Paule de Viguier Toulouse	Jacques-Olivier GALDBART	Référent vigilance au Pôle Sécurité Qualité
Emmanuel DULIOUST	Biologiste de la reproduction Hôpital Cochin Paris	Karim LAOUABDIA-SELLAMI	Directeur général adjoint chargé de la politique médicale et scientifique
Sylvie EPELBOIN	Gynécologue-Obstétricien GH Bichat-Claude Bernard Paris	Sophie LUCAS-SAMUEL	Responsable du Pôle Sécurité Qualité
Jean-François GUERIN	Médecin de la reproduction HCL - Hôpital FME Bron	Françoise MERLET	Référent en AMP Direction procréation, embryologie et génétique humaines
Guillaume JOGUET	Médecin de la reproduction CHU Aymes Pointe à Pitre		
Isabelle LEPARC-GOFFART	CNR arbovirus IRBA Marseille		
Marianne LERUEZ	Virologue Hôpital Necker Paris		
Olivier PICONE	Gynécologue-Obstétricien Hôpital Foch Suresnes		
Christophe PASQUIER	Virologue Institut Fédératif de Biologie Toulouse		
Marie-Claire PATY	Département des maladies infectieuses SPF		
Avec la participation active de représentants du groupe du Haut Conseil de la santé publique dans l'élaboration de la version de juillet 2016 des recommandations de l'Agence de la biomédecine			
Daniel CAMUS	Institut Pasteur Lille		
Yahia MEKKI	Virologue Hôpitaux de Lyon		