

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 26 janvier 2017

Recommandations professionnelles

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 (DFA) et en métropole dans le contexte du déclin de la circulation du virus Zika

Nouvelle version du 26 janvier 2017 (V4)¹

Un groupe d'experts a été constitué par l'Agence de la biomédecine pour élaborer des recommandations pour l'assistance médicale à la procréation (AMP), la préservation de la fertilité et le don de gamètes dans le contexte de l'épidémie à virus Zika. L'analyse des connaissances acquises, l'évolution de l'épidémie et ses conséquences ont conduit à des versions successives de ces recommandations. Le groupe d'experts² a été de nouveau consulté pour tenir compte de la déclaration officielle de fin d'épidémie en Martinique, Guyane et Guadeloupe.

En effet, les territoires de Martinique, Guyane et Guadeloupe sont sortis de la phase épidémique³, ce qui signifie que la circulation virale n'a pas totalement disparu mais que le risque de contamination par voie vectorielle est devenu faible. La gravité des conséquences de l'infection par le virus Zika impose toutefois le maintien des mesures de prévention (protection contre les piqûres de moustiques, rapports sexuels protégés) et une surveillance active des populations à risque (femmes enceintes, nourrissons) et, le cas échéant, des complications associées⁴.

Toutefois, les îles Saint-Barthélemy et Saint-Martin sont toujours en phase épidémique⁴.

Dans le reste du monde, de nombreux pays ou régions sont toujours en phase épidémique avec une qualité et une mise à jour de l'information épidémiologique hétérogènes. La carte de référence, disponible sur le site de l'ECDC⁵, permet de connaître les pays ou régions en fonction de leur situation vis-à-vis du virus Zika.

Ces recommandations concernent les couples souhaitant une AMP, les patients souhaitant bénéficier d'une préservation de la fertilité et les personnes souhaitant donner des gamètes, lorsque les

¹ Précédentes versions des recommandations : 8 février 2016 (V1), 18 mars 2016 (V2) et 27 juillet 2016 (V3)

² La composition du groupe d'experts est disponible à la fin du document. Elle a évolué au cours de l'année 2016.

³ Officiellement le 11 octobre 2016 pour la Martinique, le 14 octobre 2016 pour la Guyane et le 10 novembre 2016 pour la Guadeloupe.

⁴ Surveillance du virus Zika aux Antilles Guyane. Point épidémiologique du 22 décembre 2016 - N° 42/ 2016 - SPF - ARS Guadeloupe Guyane Martinique Saint-Martin et Saint-Barthélemy
<http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Points-epidemiologiques>

⁵ European Centre for Disease Prevention and Control : 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. Elle n'est pas assimilable au caractère épidémique ou non épidémique de l'infection évoqué ci-dessus.

personnes concernées ou leur partenaire résident dans les départements français d'Amérique (DFA) ou en métropole après avoir séjourné récemment dans une zone de circulation active du virus Zika.

Les recommandations visent à réduire le risque d'infection par le virus Zika au cours de la grossesse en prenant en compte à la fois le risque de transmission vectorielle et le risque de transmission par voie sexuelle. Elles sont cohérentes avec les mesures prises dans le cadre du don de sang, d'organes, de tissus et de cellules issues de la cellule d'aide à la décision⁶ du 21 novembre 2016. Elles sont également cohérentes avec les avis du Haut Conseil de la Santé Publique et notamment :

- l'avis relatif à la prise en charge médicale des personnes atteintes par le virus Zika qui prévoit une surveillance spécifique systématique des femmes enceintes⁷,
- l'avis relatif aux mesures recommandées pour éviter la transmission du virus Zika par voie sexuelle⁸.

Ces recommandations s'appliquent à compter de la date de leur publication pour une période non connue à ce jour et seront adaptées à l'évolution des connaissances.

Pour rappel, l'infection par le virus Zika est inscrite dans la liste des maladies à déclaration obligatoire en France depuis le 2 février 2016.

Pour les couples résidant dans les DFA et souhaitant une AMP dans les DFA ou en métropole

L'activité d'AMP peut reprendre dans les centres de Martinique et de Guadeloupe sous certaines conditions qui tiennent compte des risques vectoriels et sexuels résiduels.

En effet, si le risque de contamination par voie vectorielle est faible au moment de la déclaration officielle de fin d'épidémie, la période post-épidémique présente toujours un risque résiduel. De plus, le risque de contamination par voie sexuelle persiste plusieurs mois après la fin de l'épidémie en raison de la présence prolongée du virus dans le sperme. Les patients doivent en être informés préalablement à leur prise en charge.

L'AMP peut être réalisée au plus tôt 2 mois après la déclaration officielle de fin d'épidémie³ ou au minimum 2 mois après le retour d'une région ou d'un pays où la fin d'épidémie n'a pas encore été officiellement déclarée.

⁶ La cellule d'aide à la décision (CAD) « éléments et produits du corps humain » propose les mesures à mettre en œuvre pour la sécurisation des produits sanguins labiles et des greffons (organes / tissus / cellules) en cas d'alerte. Elle regroupe l'ensemble des acteurs de la santé humaine : représentants des administrations et agences concernées ainsi que des experts scientifiques et, en tant que de besoin, de tout autre acteur nécessaire à l'examen de l'alerte signalée.

⁷ Actualisation de l'avis du HCSP du 28 juillet 2015 relatif à la prise en charge médicale des personnes atteintes par le virus Zika revu le 20 janvier 2016.

⁸ Actualisation de l'avis du HCSP du 8 février 2016 relatif aux mesures recommandées pour éviter la transmission du virus Zika par voie sexuelle revu le 20 juin 2016.

Pour les 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 Zika

Pour des séjours dans une région ou un pays où la fin d'épidémie n'a pas encore été officiellement déclarée, la prise en charge en AMP est possible au plus tôt 2 mois après le retour et sous certaines conditions. En effet, le risque de contamination par voie sexuelle peut persister plusieurs mois après le retour en raison de la présence prolongée du virus dans le sperme de certains hommes ayant été infectés. Les patients doivent en être informés préalablement à leur prise en charge.

Prise en charge en AMP des couples ayant été exposés au risque d'infection par le virus Zika⁹ en 2016 et 2017

- ✚ Une information est délivrée aux patients sur l'état des connaissances, notamment sur les modes de contamination, les risques liés à la survenue de l'infection pendant la grossesse et sur la nécessité de protéger les rapports dans les 2 mois qui précèdent toute tentative d'AMP et pendant toute la grossesse lorsque l'homme est ou a été infecté.
- ✚ L'information porte également sur les mesures mises en place pour le suivi spécifique des grossesses dans le contexte Zika. L'ensemble de ces mesures vise à minimiser le risque de contamination sans pour autant garantir un risque « zéro ».
- ✚ Chez l'homme, une sérologie Zika associant la recherche d'IgM et d'IgG¹⁰ doit être pratiquée. La sérologie n'est pas utile si une infection par le virus Zika a été diagnostiquée antérieurement.
 - **En cas de résultat négatif, le statut du patient vis-à-vis de l'infection par le virus Zika doit être confirmé par la recherche de virus dans le sperme par RT-PCR à titre diagnostique.** En l'absence de virus détecté, l'AMP peut être réalisée hors d'un centre d'AMP en contexte viral sans qu'il soit nécessaire de rechercher le virus Zika dans le sperme qui sera utilisé pour l'AMP, en suivant toutefois les recommandations en vigueur pour le suivi des grossesses en contexte Zika.
 - **En cas de résultat positif ou d'antécédent d'infection par le virus Zika, deux possibilités sont laissées à l'appréciation de l'équipe médicale :**
 - 1) **la prise en charge peut être assurée dans les conditions suivantes :**
 - la préparation du sperme (gradient et lavages) est faite en circuit d'AMP en contexte viral ;
 - la recherche de virus Zika est faite par RT-PCR sur le plasma séminal et sur la fraction finale des spermatozoïdes après préparation ;
 - des paillettes sont constituées dans l'attente des résultats des tests :
 - en l'absence de virus dans le liquide séminal et dans la préparation finale des spermatozoïdes, l'AMP est réalisable avec les paillettes testées, en dehors d'un circuit spécifique dédié à l'AMP en contexte viral ; le cas

⁹ Sans oublier l'exposition au risque de contamination par voie sexuelle

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

échéant, le centre d'AMP en contexte viral met à disposition du patient les paillettes en vue d'une AMP dans le centre de son choix ;

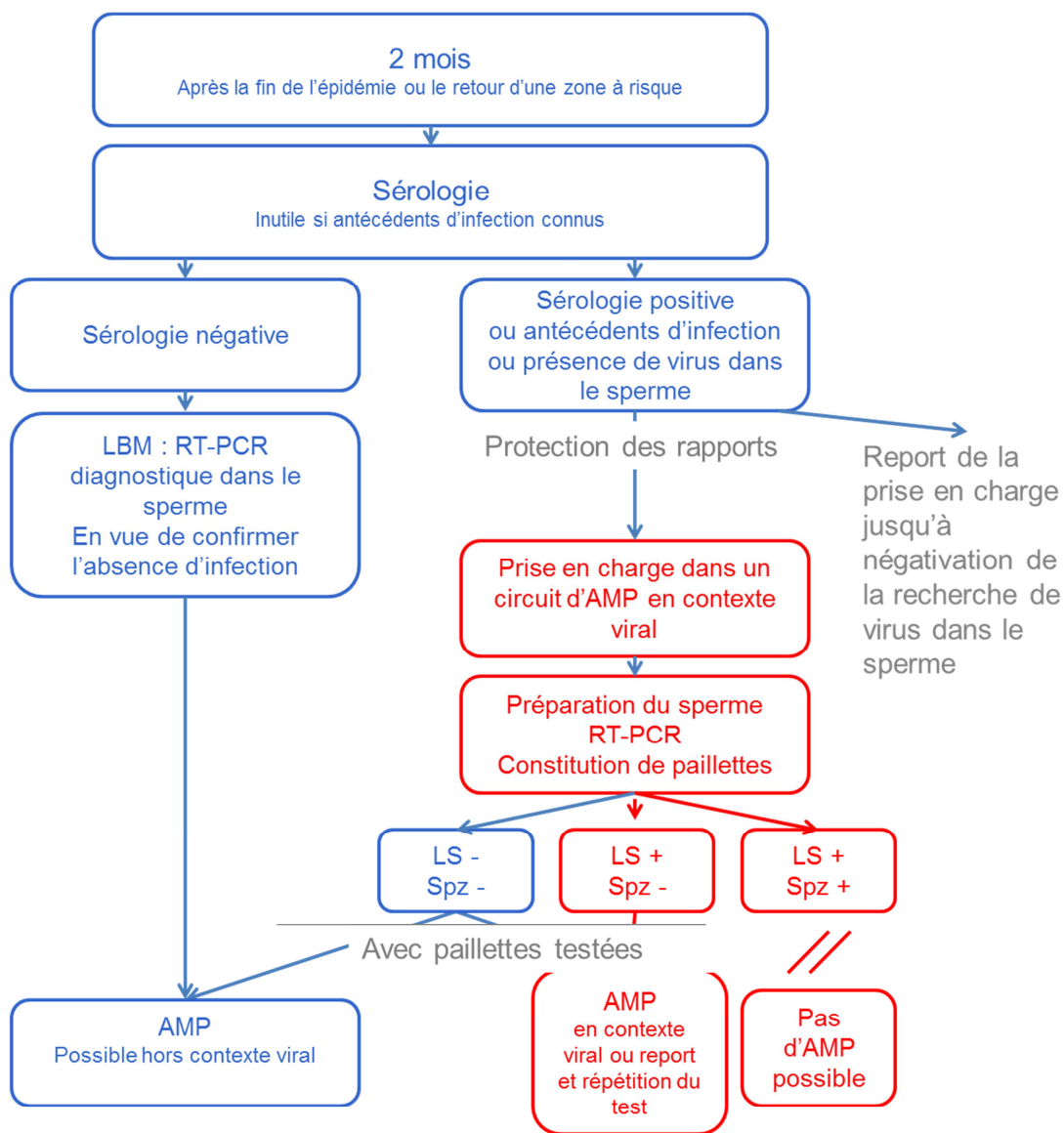
- en présence de virus dans le liquide séminal :
 - si le test sur la fraction finale est positif, les paillettes ne pourront pas être utilisées en AMP en l'état actuel des connaissances ;
 - si le test sur la fraction finale est négatif, l'AMP est réalisable en circuit d'AMP en contexte viral avec les paillettes testées.

Les rapports doivent être protégés systématiquement préalablement à la tentative, pendant la tentative et pendant toute la durée de la grossesse.

2) report de la tentative d'AMP

Il est également possible de rechercher le virus dans le sperme entier et, en cas de positivité, de reporter la tentative. La recherche de virus dans le sperme est renouvelée quelques semaines ou mois plus tard et la tentative n'est envisageable qu'après obtention de résultats négatifs et en appliquant les règles énoncées ci-dessus.

- ✚ Ces recommandations s'appliquent aux situations suivantes :
 - des ovocytes ont été cryopréservés en contexte épidémique selon les recommandations en vigueur au moment de la conservation et doivent être utilisés pour l'AMP programmée,
 - des embryons conçus avant le début de l'épidémie doivent être transférés.
- ✚ Dans l'état actuel des connaissances, la sérologie Zika de la femme n'est pas utile pour définir les modalités de la prise en charge en AMP si les rapports sexuels ont été protégés pendant au moins 2 mois et continuent de l'être. Elle peut toutefois être utile pour connaître le statut initial de la femme au regard de l'infection Zika avant la prise en charge en AMP et également permettre de sensibiliser les patients aux mesures de protection et au suivi de la grossesse.



En DFA et en métropole, la protection des rapports est systématique dès lors que l'homme est ou a été infecté
 En DFA, un suivi des grossesses est organisé spécifiquement pour le contexte Zika

Prise en charge en préservation de la fertilité des patients ayant été exposés au risque d'infection par le virus Zika

Lorsque la préservation de la fertilité est envisagée plus de 2 mois après la fin de l'épidémie ou le retour d'une zone de circulation active du virus Zika, le risque lié à la persistance du virus dans le sperme doit être pris en compte.

La conduite à tenir est discutée au cas par cas au sein de l'équipe médicale pluridisciplinaire qui évalue la situation médicale du patient et détermine notamment le degré d'urgence de prise en charge.

- ✚ Chez l'homme, une sérologie Zika associant la recherche d'IgM et d'IgG¹¹ doit être pratiquée. La sérologie n'est pas utile si une infection par le virus Zika a été diagnostiquée antérieurement.
 - **En cas de résultat négatif**, la sérologie doit être confirmée par la recherche de virus dans le sperme par RT-PCR à titre diagnostique. En l'absence de virus détecté, la préservation de la fertilité peut être réalisée sans précaution supplémentaire liée au contexte Zika.
 - **En cas de résultat positif ou d'antécédent d'infection par le virus Zika**, la conduite à tenir est la suivante :
 - la préparation du sperme (gradient et lavages) est faite en circuit d'AMP en contexte viral ;
 - la recherche de virus Zika est faite par RT-PCR sur le plasma séminal et sur la fraction finale des spermatozoïdes après préparation ;
 - des paillettes sont constituées dans l'attente des résultats des tests :
 - si le test sur la fraction finale est positif, les paillettes ne pourront pas être utilisées en AMP en l'état actuel des connaissances ;
 - si le test sur la fraction finale est négatif, la préservation est poursuivie.
- ✚ Chez la femme, les modalités de prise en charge dépendent de son exposition au risque de contamination récente par voie sexuelle. En cas d'exposition à ce risque, des tests à la recherche d'une infection par le virus Zika sont effectués par RT-PCR sur le sang et les urines :
 - en cas de positivité de l'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.
- ✚ Chez l'enfant, la préservation de la fertilité peut être réalisée sans précaution supplémentaire liée au contexte Zika.

Lorsque la préservation de la fertilité doit être mise en œuvre en urgence, il n'est pas toujours possible de connaître précisément le statut du patient vis-à-vis de l'infection par le virus Zika au moment de la conservation des gamètes et des tissus germinaux.

- ✚ Des tests par RT-PCR sur le sang et les urines viennent compléter la sérologie et la recherche de virus dans le sperme s'il s'agit de spermatozoïdes, dans les liquides folliculaires s'il s'agit d'ovocytes, au moment de la conservation. Ces tests sont inutiles si un diagnostic d'infection par le virus Zika a été antérieurement posé (sur la base de RT-PCR positives).
- ✚ Les actes de préservation de la fertilité sont réalisés dans un circuit d'AMP en contexte viral chaque fois qu'un doute persiste sur une infection récente par le virus Zika, que le patient soit un homme, une femme ou un enfant ou chez l'homme sur la présence de virus dans le sperme.
- ✚ Selon les situations, l'utilisation ultérieure des gamètes ou des tissus germinaux pourra ne pas être envisageable au regard du risque infectieux.

¹¹ Selon une technique ELISA marquée CE au titre de la directive européenne 98/79/CE.

Prise en charge des personnes souhaitant donner des gamètes

Le statut vis-à-vis de l'infection par le virus Zika de la personne qui souhaite effectuer un don de gamètes doit être connu.

Chez les personnes candidates au don de gamètes ayant été exposées, le don est possible en cas de négativité des tests réalisés au moins 2 mois après le dernier risque de contagion¹² associant, notamment chez l'homme, une sérologie Zika et la recherche diagnostique de virus dans le sperme par RT-PCR. Le don est réalisé à distance de toute exposition au virus Zika¹³.

¹² Retour d'une zone à risque ou rapports sexuels avec un homme ayant séjourné récemment dans une zone à risque.

¹³ Lorsque la femme candidate au don n'est pas exposée aux risques de contamination par voie sexuelle depuis au moins 2 mois et pendant toute la durée de la prise en charge pour don.

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 Abymes Pointe à Pitre	Dominique ROYERE	Responsable de la Direction procréation, embryologie et génétique humaines
Isabelle LEPARC-GOFFART	CNR arbovirus IRBA Marseille		
Marianne LERUEZ	Virologue Hôpital Necker Paris		
Catherine MORINIERE	Médecin de la reproduction CHU Abymes Pointe à Pitre		
Olivier PICONE	Gynécologue-Obstétricien Hôpital Louis Mourier Colombes		
Christophe PASQUIER	Virologue Institut Fédératif de Biologie Toulouse		
Marie-Claire PATY	Département des maladies infectieuses Santé publique France		
Nadia PRISANT	Médecin de la reproduction CHU Abymes Pointe à Pitre		
Avec la participation de Daniel CAMUS, Institut Pasteur - Lille			