

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 9 février 2018

Recommandations professionnelles

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

des patients exposés au risque d'infection par le virus Zika

Nouvelle version du 9 février 2018 (V5)

L'Agence de la biomédecine, en collaboration avec un groupe d'experts, a élaboré des recommandations pour l'assistance médicale à la procréation (AMP), la préservation de la fertilité et le don de gamètes dans le contexte d'épidémie à virus Zika. L'analyse des connaissances acquises a conduit à réviser régulièrement ces recommandations et voici donc la 5^{ème} version¹.

Sommaire

1. Aspects épidémiologiques.....	2
2. Champ et objectifs des recommandations	2
3. L'essentiel des recommandations	3
4. L'AMP	3
5. La préservation de la fertilité	6
6. Le don de gamètes.....	8
7. Annexes.....	9

¹ Précédentes versions des recommandations : 8 février 2016 (V1), 18 mars 2016 (V2), 27 juillet 2016 (V3) et 26 janvier 2017 (V4)

1. Aspects épidémiologiques

De nombreuses régions dans le monde sont confrontées à une circulation active du virus Zika mais la qualité de l'information épidémiologique reste hétérogène. L'ECDC propose, sur la base des travaux menés en commun avec l'OMS et les CDC, une classification permettant de définir le statut des pays ou régions vis-à-vis de la circulation du virus Zika², ainsi qu'une carte actualisée sur son site³. Ces outils distinguent trois catégories permettant d'évaluer le niveau de risque des personnes ayant un projet de séjour ou qui ont séjourné dans une zone de circulation du virus au cours de l'année écoulée. Ces catégories sont mises à jour très régulièrement⁴ :

- En phase épidémique (catégorie 1 de l'ECDC), le risque de contamination par voie vectorielle prédomine ;
- En phase endémique (catégorie 2 de l'ECDC), le risque de transmission vectorielle est plus faible mais présent ; des sous-catégories ont été définies selon l'activité virale des trois derniers mois et la proximité d'une zone de catégorie 1 ;
- Dans les zones où la transmission vectorielle est interrompue (catégorie 3 de l'ECDC), le risque de contamination par voie sexuelle persiste plusieurs mois en raison de la persistance du virus dans le sperme de certains hommes ayant été infectés.

En septembre 2016, la Martinique, la Guyane et la Guadeloupe sont sorties de la phase épidémique, puis les îles St Martin et St Barthélemy en décembre 2016. Cela ne signifiait pas que la circulation virale avait totalement disparu mais indiquait une nette diminution de la transmission vectorielle. Au 18 décembre 2017, les derniers cas confirmés par RT-PCR datent de janvier 2017 pour la Martinique et la Guadeloupe, de février 2017 pour les îles St Martin et St Barthélemy et d'avril 2017 pour la Guyane. Bien que la Guyane soit encore classée en catégorie 1 sur le site de l'ECDC, ce territoire français d'Amérique est surveillé avec les moyens épidémiologiques performants mis en œuvre par Santé publique France. Aussi, sur la base de l'avis de Santé publique France, la Guyane, dont le dernier cas confirmé remonte à plus de 3 mois, relève aujourd'hui du même niveau de risque que la Guadeloupe et la Martinique (catégorie 3).

2. Champ et objectifs des recommandations

Les recommandations de l'Agence de la biomédecine concernent les patients souhaitant une **AMP**, les patients souhaitant une **préservation de la fertilité**, les personnes souhaitant faire un **don de gamètes**, lorsque les personnes concernées ou leurs partenaires ont été **exposés au risque Zika dans l'année écoulée**.

Au-delà d'un an après la dernière exposition au virus Zika (vectorielle ou sexuelle), la prise en charge est réalisée sans précaution supplémentaire liée au Zika et ces recommandations ne s'appliquent pas

Les recommandations visent à réduire le risque d'infection par le virus Zika au cours de la grossesse qui résulte des actes d'AMP, de préservation de la fertilité ou de don de gamètes, en prenant en compte le risque résiduel de transmission vectorielle et par voie sexuelle.

Ces recommandations sont en cohérence avec les mesures prises dans le cadre du don de sang, de tissus et de cellules, d'organes, issues de la cellule d'aide à la décision⁵, avec les avis du Haut

² Country classification scheme available on <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-zika-virus-disease-epidemic-10th-update-4-april-2017>

³ La liste à jour des zones à risque, se référant à la nouvelle classification de l'OMS, est disponible sur le site de l'ECDC : <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/current-zika-transmission-worldwide>

⁴ Cf. Tableau 1 et Figure 6 à la fin de ce document

⁵ 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.

Conseil de la Santé Publique et notamment l'avis relatif à la prévention de la transmission sexuelle du virus Zika⁶ et les recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2017⁷.

Pour rappel,

- l'infection par le virus Zika est inscrite dans la liste des **maladies à déclaration obligatoire** en France ;
- la recherche de virus dans les préparations spermatiques en vue d'AMP et de préservation de la fertilité est maintenant **prise en charge, sous certaines conditions, par l'Assurance maladie**⁸.

3. L'essentiel des recommandations

Pour les personnes dont la dernière exposition au virus Zika date de moins d'un an du fait de leur lieu de résidence ou d'un séjour dans une zone de catégories 1 et 2 (exception faite de la Guyane où la sortie de la phase épidémique date de septembre 2016 et dont le dernier cas confirmé par RT-PCR date d'avril 2017) ou du fait de l'exposition du partenaire, l'AMP peut être réalisée sous certaines conditions qui tiennent compte des risques vectoriels et sexuels de contamination.

Les patients doivent être informés préalablement à leur prise en charge des mesures mises en œuvre pour l'AMP en contexte d'exposition au virus Zika, des risques persistants en relation avec leur situation personnelle et de la nécessité de maintenir des mesures de prévention (par exemple, protection contre les piqûres de moustiques et lors des rapports sexuels, surveillance active des femmes enceintes exposées, etc.).

Les recommandations s'appliquent aux situations suivantes :

- délai depuis la dernière exposition au virus Zika inférieur à 1 an
- zone d'exposition au virus Zika : Catégories 1 et 2 de l'ECDC

4. L'AMP

- ✚ **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 sexuels dans le mois qui précède toute tentative d'AMP et pendant toute la grossesse lorsque l'homme est ou a été infecté.
- ✚ **La prise en charge** n'est envisageable qu'après avoir réalisé un test sérologique Zika chez l'homme. La sérologie nécessite un délai d'un mois minimum après la dernière exposition pour être valide (anticorps détectables).

⁶ 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

⁷ Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Hors-série, 6 juin 2017

⁸ Arrêté du 27 juin 2017 portant modification de la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale

✚ **Chez l'homme, une sérologie Zika** associant la recherche d'IgM et d'IgG est pratiquée⁹. La sérologie n'est pas utile si une infection par le virus Zika a été confirmée antérieurement. Des résultats de la sérologie dépendent les modalités de la prise en charge :

- Sérologie Zika négative, 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 ;
- **Sérologie Zika positive, douteuse ou antécédent d'infection** par le virus Zika, la prise en charge peut être réalisée dans les conditions suivantes, **tenant compte d'une exposition datant de plus de 6 mois ou de moins de 6 mois** :

⇒ **Exposition datant de moins de 6 mois**

- Préparation du sperme (gradient et lavages) en **circuit d'AMP en contexte viral** ;
- Recherche de virus Zika par RT-PCR sur le plasma séminal, étendue à la recherche de virus sur la fraction finale des spermatozoïdes après préparation si positive dans le plasma séminal ;
- Constitution de paillettes dans l'attente des résultats :
 - en l'absence d'ARN viral dans le liquide séminal, l'AMP est réalisable avec les paillettes en dehors d'un circuit spécifique dédié à l'AMP en contexte viral. Le cas 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 d'ARN viral 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.
 - Les rapports sexuels doivent être protégés systématiquement pendant le mois qui précède la tentative, pendant la tentative et pendant toute la durée de la grossesse.

⇒ **Exposition datant de plus de 6 mois**

Recherche de virus Zika par RT-PCR dans le sperme à titre diagnostique :

- en l'absence d'ARN viral dans le sperme, l'AMP est réalisable en dehors d'un circuit spécifique dédié à l'AMP en contexte viral sans précaution particulière.
- en présence d'ARN viral dans le sperme, la conduite à tenir est celle décrite au paragraphe précédent.

Remarque : concernant les transferts d'embryons congelés, le transfert peut être envisagé dès lors que la patiente n'est plus exposée depuis au moins un mois au risque d'infection par le virus Zika, que ce soit par transmission vectorielle ou par voie sexuelle.

⁹ Remarque : 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.

Figure 1. Prise en charge en AMP dans le contexte d'exposition Zika au cours de l'année écoulée, en fonction de la sérologie Zika de l'homme

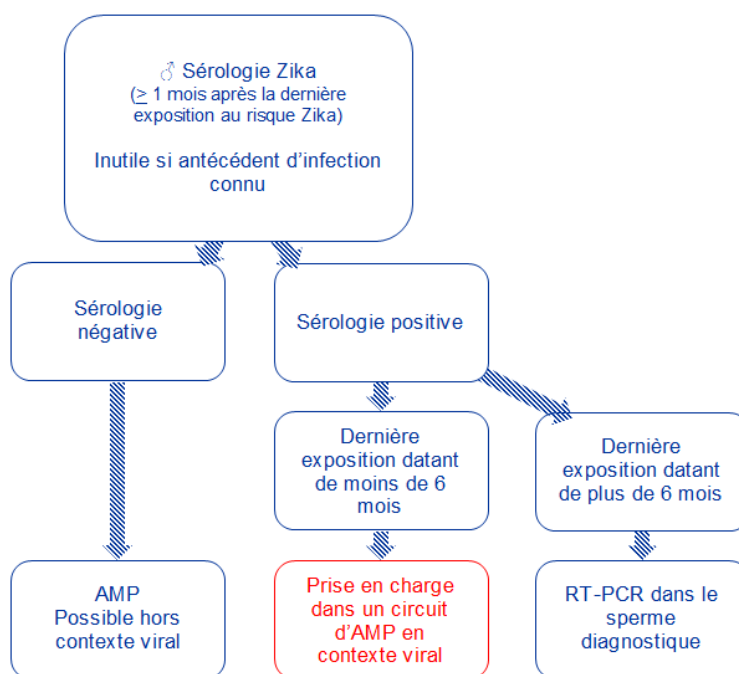


Figure 2. Prise en charge en AMP dans le contexte d'exposition Zika datant de moins de 6 mois, en fonction des résultats de la recherche par RT-PCR de virus dans le sperme

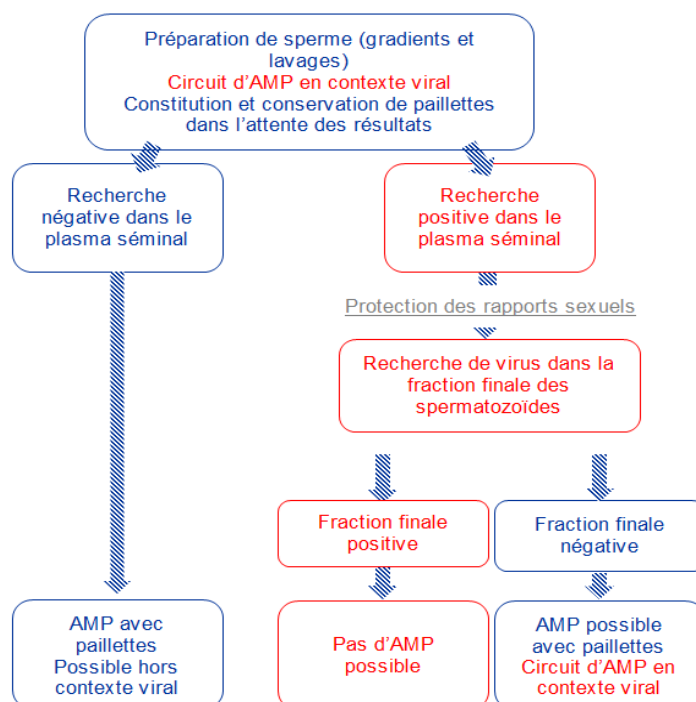
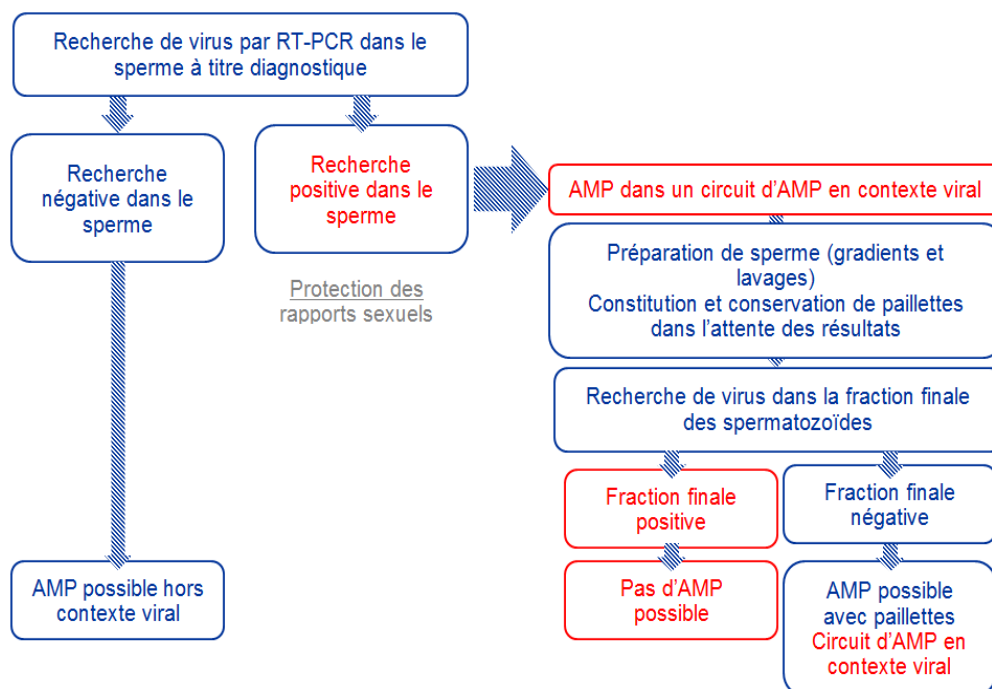


Figure 3. Prise en charge en AMP dans le contexte d'exposition Zika, datant de plus de 6 mois, en fonction des résultats de la recherche par RT-PCR de virus dans le sperme



5. La préservation de la fertilité

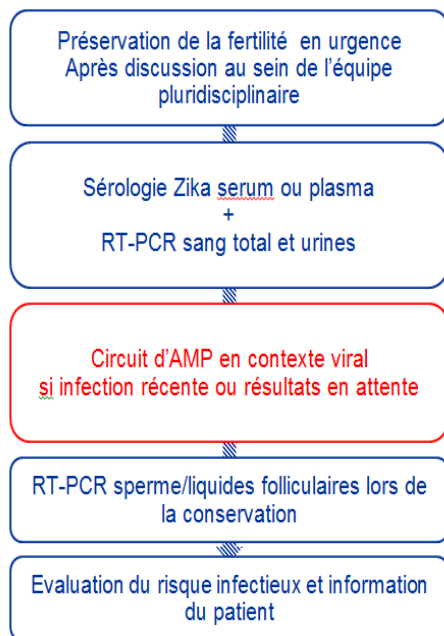
La conduite à tenir est discutée au cas par cas au sein de l'équipe médicale pluridisciplinaire en tenant compte de la situation médicale du patient, notamment au regard de la date de la dernière exposition au virus Zika et du degré d'urgence de prise en charge.

En « urgence » (délais inférieurs à 1 mois après la dernière exposition)

Lorsque la préservation de la fertilité doit être mise en œuvre en urgence :

- une sérologie Zika (sérum ou plasma) et des tests RT-PCR sur le sang total et les urines sont effectués.
- le délai d'exposition pris en compte est le suivant :
 - dans l'année écoulée lorsque le patient est un homme,
 - dans le mois précédent lorsqu'il s'agit d'une femme ou d'un enfant.
- les actes de préservation de la fertilité sont réalisés dans un circuit d'AMP en contexte viral chaque fois qu'une infection récente par le virus Zika est suspectée.
- la recherche d'ARN viral dans le plasma séminal s'il s'agit de spermatozoïdes, dans les liquides folliculaires s'il s'agit d'ovocytes, est faite au moment de la conservation.
- selon les situations, l'utilisation ultérieure des gamètes ou des tissus germinaux pourra ou non être envisageable au regard du risque infectieux.

Figure 4. Prise en charge en préservation de la fertilité en urgence dans un contexte d'exposition Zika



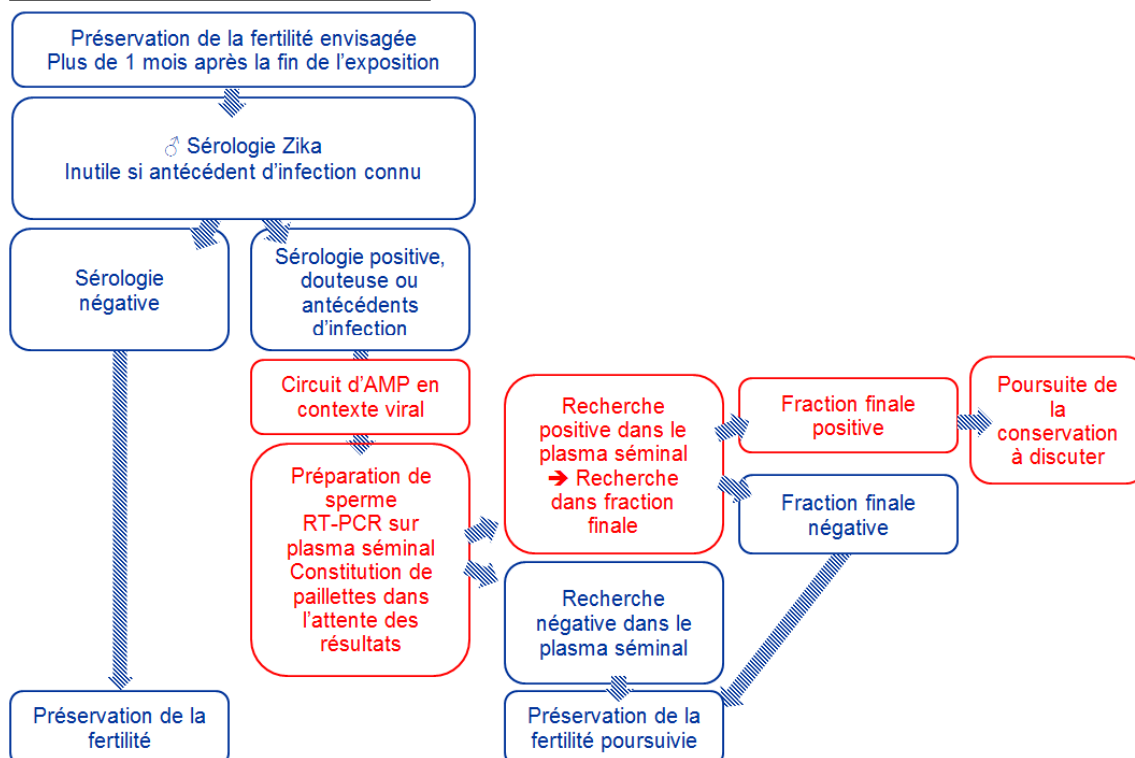
Hors urgence (délais supérieurs à 1 mois depuis la dernière exposition)

Lorsque la préservation de la fertilité est envisagée plus d'un mois après la dernière exposition au virus Zika :

- ✚ Chez l'homme, une sérologie Zika doit être pratiquée. La sérologie n'est pas utile si une infection par le virus Zika a été confirmée antérieurement. Des résultats de la sérologie dépendent les modalités de la prise en charge.
 - Sérologie négative : la préservation de la fertilité peut être réalisée sans précaution supplémentaire liée au contexte Zika.
 - Sérologie positive, douteuse ou antécédent d'infection par le virus Zika :
 - Préparation du sperme (gradient et lavages) en circuit d'AMP en contexte viral ;
 - Recherche de virus Zika par RT-PCR sur le plasma séminal étendue à la recherche sur la fraction finale des spermatozoïdes après préparation si positive ;
 - Constitution de paillettes dans l'attente des résultats des tests :
 - en l'absence d'ARN viral dans le liquide séminal, la préservation de la fertilité est poursuivie.
 - en présence d'ARN viral 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. Le patient en est informé afin qu'il puisse décider, avec l'équipe médicale, du devenir des paillettes. Si les paillettes sont conservées, un container spécifique est utilisé ;
 - si le test sur la fraction finale est négatif, la préservation de la fertilité est poursuivie.

- ✚ Chez la femme, les modalités de prise en charge dépendent de son exposition au risque de transmission par voie sexuelle. En cas d'exposition à ce risque, une information est délivrée sur la nécessité de protéger les rapports sexuels dans le mois qui précède la préservation de la fertilité.
- ✚ Chez l'enfant, la préservation de la fertilité peut être réalisée sans précaution supplémentaire liée au contexte Zika.

Figure 5. Prise en charge en préservation de la fertilité dans un contexte d'exposition Zika, chez l'homme, en dehors de l'urgence



6. Le don de gamètes

Le statut vis-à-vis de l'infection par le virus Zika de la personne exposée au risque Zika au cours de l'année écoulée et qui souhaite effectuer un don de gamètes doit être connu.

Le don est possible :

- en cas de négativité de la sérologie réalisée au moins un mois après le dernier risque de contagé ;
- en cas de sérologie positive, au plus tôt un an après la date de dernière exposition.

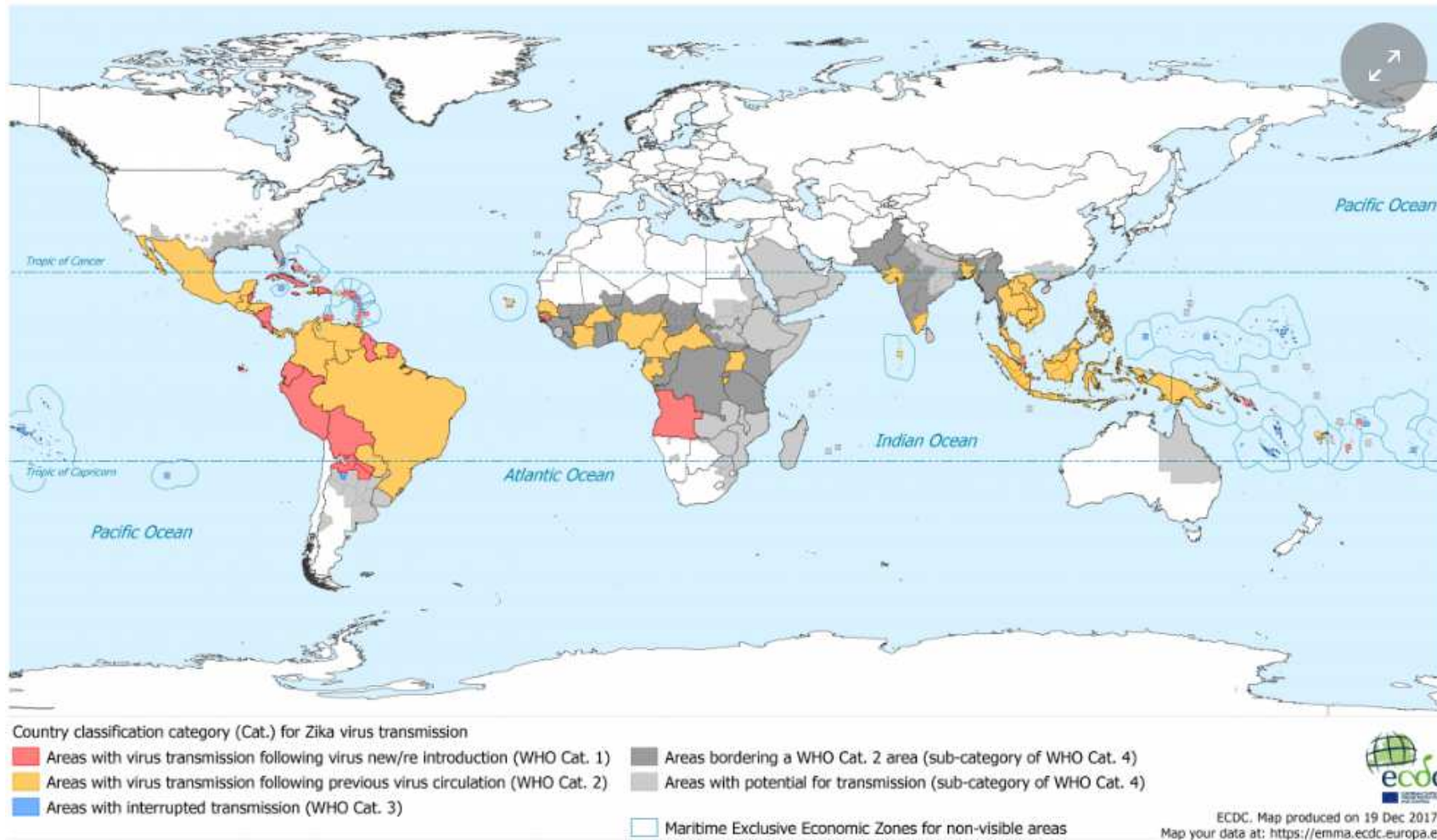
7. Annexes

Tableau 1. Classification développée par l’OMS, l’ECDC et les US CDC pour catégoriser les profils épidémiologiques de la transmission vectorielle des pays et territoires (selon Santé publique France, le 7 septembre 2017)

OMS	description	ECDC	« En clair »
Cat. 1	Zone d'introduction (nouvelle) ou ré-introduction avec une transmission active	Zone de transmission suivant une introduction/ réintroduction	Transmission active « épidémique »
Cat. 2	Absence de preuve d'interruption : - Zone de transmission active à distance de la phase d'introduction/ réintroduction - Zone de circulation virale antérieure à 2015	Zone de transmission suivant une circulation antérieure	Transmission active en zone d'endémie connue
		Zone avec transmission intense nouvellement documentée	Transmission intense en zone d'endémie connue
Cat. 3	Zone avec transmission interrompue avec potentiel pour de futures reprises de transmission	Zone avec transmission interrompue	Transmission interrompue
Cat 4	Zone indemne de transmission passée ou présente où le vecteur <i>Aedes aegypti</i> est installée et actif	Zone avec vecteur à la frontière d'une zone en cat. 2	Zone « vulnérable » et très « réceptive »
		Zone avec potentiel de transmission	Zone « vulnérable »

Figure 6. Distribution des pays et territoires selon le type de transmission du virus Zika dans le monde, au 19 décembre 2017

<https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/current-zika-transmission-worldwide>



Composition du groupe

Experts		Agence de la biomédecine	
Louis BUJAN	Médecin de la reproduction	Jacques-Olivier GALDBART	Réfèrent vigilance au Pôle Sécurité Qualité
	Hôpital Paule de Viguier		
	Toulouse		
Emmanuel DULIOUST	Biologiste de la reproduction	Philippe JONVEAUX	Directeur
	Hôpital Cochin		Direction Procréation, Embryologie et Génétique humaines
	Paris		
Sylvie EPELBOIN	Gynécologue-Obstétricien	Sophie LUCAS-SAMUEL	Responsable du Pôle Sécurité Qualité
	GH Bichat-Claude Bernard		
	Paris		
Jean-François GUERIN	Médecin de la reproduction	Françoise MERLET	Réfèrent en AMP
	HCL - Hôpital FME		Direction Procréation, Embryologie et Génétique humaines
	Bron		
Guillaume JOGUET	Médecin de la reproduction		
	CHU Abymes		
	Pointe à Pitre		
Isabelle LEPARC-GOFFART	CNR arbovirus		
	IRBA		
	Marseille		
Marianne LERUEZ	Virologue		
	Hôpital Necker		
	Paris		
Catherine MORINIÈRE	Médecin de la reproduction		
	CHU les Abymes		
	Pointe à Pitre		
Christophe PASQUIER	Virologue		
	Institut Fédératif de Biologie		
	Toulouse		
Marie-Claire PATY	Département des maladies infectieuses		
	Santé publique France		
Olivier PICONE	Gynécologue-Obstétricien		
	Hôpital Louis Mourier		
	Colombes		
Avec la participation de Daniel CAMUS, Institut Pasteur - Lille			