

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 **01 AVR. 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,
modifiées le 18 mars 2016**

Un groupe d'experts¹ a été constitué par l'Agence de la biomédecine pour élaborer ces recommandations. Il sera régulièrement consulté pour analyser l'évolution de l'épidémie et 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 du peu de données actuellement disponibles concernant les modes de transmission de l'infection par le virus Zika et leurs conséquences, ces recommandations, qui tiennent compte des recommandations françaises et internationales en vigueur, sont susceptibles d'évoluer dans le temps.

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),
- en métropole après avoir séjourné récemment en zone épidémique.

Ces recommandations visent à répondre aux deux problématiques :

- le risque périconceptionnel pour les couples qui bénéficieraient d'une AMP au cours ou au décours d'une infection par le virus Zika,
- le risque gravidique pour des femmes qui mèneraient une grossesse après AMP dans une zone d'épidémie.

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

Dans les départements français d'Amérique (DFA)

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

La règle de base est le report systématique de la tentative d'AMP, qu'il s'agisse d'insémination artificielle, de fécondation *in vitro* ou de transfert d'embryons congelés, dans l'attente de nouvelles données scientifiques.

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 ovarien², seule la cryoconservation des ovocytes peut être envisagée. En l'absence de données disponibles sur les risques encourus, ces situations doivent rester exceptionnelles et devront être motivées.

Dans ces situations :

- ✚ des tests à la recherche de l'infection par le virus Zika sont effectués par RT-PCR³ 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, par oral et à l'aide de la note d'information pour les patients proposée par l'Agence de la biomédecine.
- ✚ dans cette situation, 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 viral⁴.
- ✚ des échantillons de liquides folliculaires sont conservés congelés en vue de tests par RT-PCR préalables à toute utilisation ultérieure⁵.

² Les critères permettant d'évaluer la perte de chance du fait du report de la tentative d'AMP d'une durée inconnue aujourd'hui (dans l'attente de nouvelles données scientifiques) sont à discuter au sein de l'équipe pluridisciplinaire du centre d'AMP. Les situations « dérogatoires » à la règle de base doivent rester exceptionnelles.

³ Les tests par RT-PCR Zika dans les différents fluides biologiques doivent avoir fait l'objet d'une validation

⁴ Tel que décrit dans l'arrêté du 3 août 2010 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques en AMP

⁵ Selon les nouvelles connaissances acquises lorsque l'utilisation ultérieure est envisagée

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

Dans les situations où le report est susceptible d'entraîner une vraie 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 germinal 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.

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 d'épidémie⁶

La règle de base qui s'applique est le report systématique de toute prise en charge du couple en AMP au-delà de 28 jours après le retour de la zone d'épidémie.

Au-delà des 28 jours et pendant une période de 6 mois⁷ suivant le retour, les préconisations suivantes s'appliquent :

- ✚ chez l'homme, 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
- ✚ 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 est envisageable sans 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 est envisageable avec ces paillettes dans les conditions suivantes :
 - l'AMP est réalisée dans un circuit d'AMP en contexte viral ;
 - les tests par RT-PCR sont négatifs sur le sang et les urines de la conjointe.
 - si le test sur la fraction finale est positif, les paillettes constituées ne pourront pas être utilisées ultérieurement en AMP ;
- ✚ une information est délivrée sur l'état actuel des connaissances et sur la nécessité de protéger les rapports sexuels dans l'attente des résultats.
- ✚ la réalisation de l'AMP implique le consentement des deux membres du couple.
- ✚ s'il s'agit d'une fécondation *in vitro*, des échantillons de liquides folliculaires et des lavages sont conservés congelés en vue de tests ultérieurs éventuels.

⁶ La liste à jour des zones d'épidémie 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

⁷ Par précaution en l'absence de données sur la durée de la persistance du virus dans le sperme

Personnes résidant en métropole souhaitant être prises en charge en préservation de la fertilité après un séjour de la personne ou de son partenaire dans une zone d'épidémie^{8 9}

Pour une préservation de la fertilité chez l'homme, la règle de base qui s'applique est le report systématique de la prise en charge au-delà de 28 jours après le retour de la zone d'épidémie.

Au-delà des 28 jours et pendant une période de 6 mois suivant son retour,

- ✚ 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.

Pour une préservation de la fertilité chez une femme ayant voyagé dans une zone épidémique, la règle de base qui s'applique est le report systématique de la prise en charge au-delà de 28 jours après le retour de la zone d'épidémie.

- ✚ Au-delà des 28 jours, 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 des 28 jours, 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 sous deux conditions :
 - des tests RT-PCR sur le sang et les urines de la femme sont effectués au plus près de la stimulation ;
 - 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

⁸ 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.

⁹ La liste à jour des zones d'épidémie 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

- ✚ Dans cette situation, 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 des 28 jours, 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 germinale 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.

Personnes souhaitant donner des gamètes en métropole après un séjour de la personne ou de son partenaire dans une zone d'épidémie

Ces candidats au don sont récusés pour une durée qui dépendra de l'acquisition de nouvelles connaissances scientifiques.

Composition du groupe

Experts		Agence de la biomédecine	
Pr Louis BUJAN	Médecin de la reproduction Hôpital Paule de Viguier Toulouse	Dr Jacques-Olivier GALDBART	En charge de la vigilance au Pôle Sécurité Qualité
Dr Sylvie EPELBOIN	Gynécologue-Obstétricien GH Bichat-Claude Bernard Paris	Dr Karim LAOUABDIA SELLAMI	Directeur général adjoint chargé de la politique médicale et scientifique
Pr Jean-François GUERIN	Médecin de la reproduction HCL Hôpital FME Bron	Dr Sophie LUCAS- SAMUEL	Responsable du Pôle Sécurité Qualité
Dr Guillaume JOGUET	Médecin de la reproduction CHU Abymes Pointe à Pitre	Dr Françoise MERLET	Référent en AMP, Direction procréation, embryologie et génétique humaines
Dr Isabelle LEPARC-GOFFART	CNR arbovirus IRBA Marseille		
Dr Olivier PICONE	Gynécologue-Obstétricien Hôpital Foch Suresnes		
Pr Christophe PASQUIER	Virologiste Institut Fédératif de Biologie Toulouse		
Dr Marie-Claire PATY	Département des maladies infectieuses InVS		