

AVIS

relatif aux mesures de prévention des risques liés au virus SARS-CoV-2 dans le domaine de l'assistance médicale à la procréation (AMP).

22 juillet 2021

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi le 22 avril 2021 par la Direction générale de la santé (DGS) afin d'évaluer l'impact de certaines infections virales sur les personnes bénéficiaires ou souhaitant bénéficier d'une assistance médicale à la procréation (AMP) ainsi que sur les gamètes, embryons et tissus germinaux. Trois risques viraux font l'objet de questionnements : les risques liés au virus SARS-CoV-2, au virus Zika et au virus de la dengue (annexe 1).

Le présent avis traite uniquement des risques liés au virus SARS-CoV-2 dans le domaine de l'AMP. En effet, dans le contexte de l'émergence de cet agent, l'Agence de la biomédecine (ABM) a émis des recommandations concernant les activités d'AMP qui ont été actualisées en avril 2021 [1].

La DGS souhaite un avis du HCSP sur les recommandations de l'ABM et plus particulièrement sur les points suivants :

- l'impact du SARS-CoV-2 sur les personnes bénéficiaires d'une AMP ainsi que sur les gamètes, embryons et tissus germinaux ;
- la conformité des recommandations de l'ABM, en prenant en compte les connaissances actuelles de l'infection par le virus SARS-CoV-2.

Afin de répondre à la saisine, le groupe de travail SECPROCH « Sécurité des éléments et produits du corps humain », composé d'experts membres ou non du HCSP et de membres de droit (annexe 2) s'est réuni le 3 juin 2021 puis le 25 juin 2021.

Lors de la première réunion, le HCSP a décidé d'intégrer dans ses travaux la problématique de la vaccination contre le Covid-19 des personnes devant bénéficier d'une AMP. Selon les experts exerçant dans ce domaine et présents dans le groupe de travail, des clarifications sur ce point étaient très attendues.

1. Données générales sur l'infection à SARS-CoV-2

1.1. Éléments de contexte

Depuis son apparition dans la ville de Wuhan (région du Hubei), en Chine en décembre 2019, l'épidémie de Covid-19 est devenue une pandémie de portée mondiale. Les symptômes sont notamment ceux d'une infection des voies respiratoires pouvant être très grave, avec un risque

de pneumonie engageant le pronostic vital ; néanmoins la grande majorité des personnes infectées développe des signes cliniques mineurs ou ne présente aucun symptôme.

Plusieurs variants de la souche initiale de SARS-CoV-2 ont aujourd'hui un impact démontré sur la santé publique (augmentation de la transmissibilité, de la gravité de l'infection ou encore échappement immunitaire). Ils ont émergé fin 2020 dans des zones géographiques distinctes, et sont désignés comme des variants préoccupants (« variants of concern », ou VOC, en anglais). Parmi eux, le variant dénommé 20I (V1) ou B.1.1.7 et plus récemment variant Alpha, s'est rapidement propagé en France après son introduction fin 2020. Il est en voie d'être supplanté par le variant Delta, dénommé aussi 21A ou B.1.617.2, dont la contagiosité est encore accrue et qui tend à devenir majoritaire sur le territoire français fin juillet 2021 [2].

Le génome du virus SARS-CoV-2 est couramment détecté par test d'amplification génique (RT-PCR ou techniques équivalentes) dans les échantillons naso- ou oro-pharyngés jusqu'à 5 à 6 jours avant le début des signes cliniques. La charge virale est maximale de J2 avant à J3 après le début des signes cliniques de Covid-19 puis décroît progressivement.

La détection d'antigènes viraux sur prélèvement naso-pharyngé ou sur prélèvement nasal antérieur, par test de diagnostic rapide (TDR), test rapide d'orientation diagnostique (TROD) ou autotest, apparaît pertinente pour briser des chaînes de contamination [3].

Les tests sérologiques par méthode ELISA automatisable, par TDR ou par TROD permettent d'identifier la production par le patient d'anticorps dirigés contre le virus SARS-CoV-2. Les recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) de juin 2021 limitent les indications des tests sérologiques à cinq situations dont quatre concernent un diagnostic initial ou de rattrapage de patients symptomatiques avec un tableau évocateur d'infection par le SARS-CoV-2, mais avec un test moléculaire négatif ou non réalisé. La dernière indication concerne l'utilisation des tests sérologiques de type TROD en contexte de dépistage pré-vaccinal des personnes immunocompétentes afin de déterminer leur schéma vaccinal à une ou à deux doses selon que la personne ait été ou non infectée par le SARS-CoV-2 [4].

En France, au 19 juillet 2021, 56,1% et 45,7% de la population totale avaient reçu respectivement une dose de vaccin et un schéma vaccinal complet anti-SARS-CoV-2 [5].

1.2. Rappels sur la durée de contagiosité et l'infection virale prolongée à SARS-CoV-2

La relation entre la valeur de la charge virale mesurée par RT-PCR dans les voies aériennes supérieures et la contagiosité n'est pas précisément établie. Il faut distinguer la durée d'incubation, qui est en moyenne de 5 à 6 jours et inférieure dans 97,5% des cas à 11,5 jours, de la durée de contagiosité qui commence 48 à 72 heures avant l'apparition des symptômes et persiste jusqu'à une dizaine de jours après le début de ceux-ci. Cette durée de contagiosité est particulièrement mal connue pour les personnes peu ou pas symptomatiques.

Il a été observé pour certaines personnes, outre la détection de l'ARN du SARS-CoV-2 dans les échantillons respiratoires, une détection de l'ARN du SARS-CoV-2 dans les selles, dont la durée pouvait être plus longue que celle retrouvée dans les prélèvements respiratoires.

Il a aussi été rapporté plusieurs cas de patients ayant présenté des infections cliniques modérées pour lesquels une re-positivation de la RT-PCR au niveau des prélèvements respiratoires a été observée quelques jours, voire plusieurs semaines, après négativation, parfois accompagnée de réapparition de signes cliniques respiratoires.

Le génome viral peut être détecté dans les voies respiratoires quelques jours avant le début des signes cliniques, pour persister au-delà de 4 semaines, voire 8 à 9 semaines (ce qui a été documenté lors de formes graves d'infection à SARS-CoV-2) et alors que les anticorps sont présents.

Les critères de guérison d'une infection par le SARS-CoV-2 sont désormais cliniques et non virologiques. **A distance de la guérison clinique, il semble que les quantités d'ARN détectées dans les échantillons respiratoires tardifs soient trop faibles pour constituer un risque de transmission [6,7].**

Compte tenu des incertitudes initiales sur les modes de transmission du SARS-CoV-2, du caractère émergent du Covid-19 et du manque de données sur son évolution à long terme, les mesures de sécurité ou de prévention pour les personnes souhaitant recourir à l'AMP ainsi que pour les dons de gamètes, embryons et tissus germinaux, doivent être réévaluées en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques mais également de la progression de la couverture vaccinale de la population contre le SARS-CoV-2.

2. Infection à SARS-CoV-2 au niveau des tractus génitaux masculin et féminin

2.1. Infection à SARS-CoV-2 et tractus génital masculin

A ce jour, un nombre limité de publications a analysé la présence de génome du virus SARS-CoV-2 dans le sperme sur des effectifs réduits de patients (Tableau 1). La plupart des patients pris en compte dans ces études ont présenté des formes pauci-symptomatiques de Covid-19. Dans un grand nombre d'entre elles, les formes sévères de Covid-19 ont été exclues suite à l'incapacité des patients à réaliser un prélèvement. Le plus souvent, la détection du génome de SARS-CoV-2 dans le sperme a été réalisée à distance de celle trouvée positive dans le prélèvement nasopharyngé, avec un intervalle de 8 à 80 jours entre les deux détections et une médiane à 30 jours. La majorité de ces études ont démontré l'absence de détection de génome viral dans le sperme [8–14]. Cependant, 2 publications ont rapporté la détection de génome viral au niveau séminal, non seulement en phase aiguë de l'infection mais également durant la période de guérison [15,16].

Au total, à partir des 13 études citées précédemment et disponibles début juin 2021 sur le sujet, 7 prélèvements sur 326 testés (2%) ont montré la présence de génome viral par RT-PCR dans un échantillon de sperme :

- sur 38 patients testés, Li et *al.* [15] ont rapporté la présence de génome viral dans le sperme de 6 d'entre eux, dont 4 en phase aiguë de la maladie et 2 immédiatement après la guérison clinique (2 et 3 jours) ; l'article ne donne aucune information sur les techniques utilisées ni les charges virales observées.
- Gacci et *al.* [16] ont signalé la présence de génome viral dans le sperme ou les urines de 2 patients ayant présenté une forme grave de Covid-19 sans transmission à la partenaire sexuelle. Un patient était positif dans le sperme (pas de valeurs de Ct renseignées) et dans l'urine alors que le second n'était positif que dans l'urine ; les valeurs de Ct mentionnées pour les prélèvements d'urine étaient très élevées (35 ou plus), ce qui correspond à des traces de génome viral non cultivable.
- Enfin, une troisième étude a rapporté la présence du virus dans le tissu testiculaire d'un patient décédé [17].

Aucune culture cellulaire n'a été pratiquée sur les échantillons détectés positifs en RT-PCR. Il est à noter qu'en phase aiguë, on ne peut exclure une contamination lors du recueil de sperme par masturbation si les règles d'hygiène des mains avant le prélèvement ne sont pas respectées.

Tableau 1 : Détection du génome du SARS-CoV-2 dans le sperme : synthèse bibliographique au 08/06/2021 sur un total de 326 sujets testés.

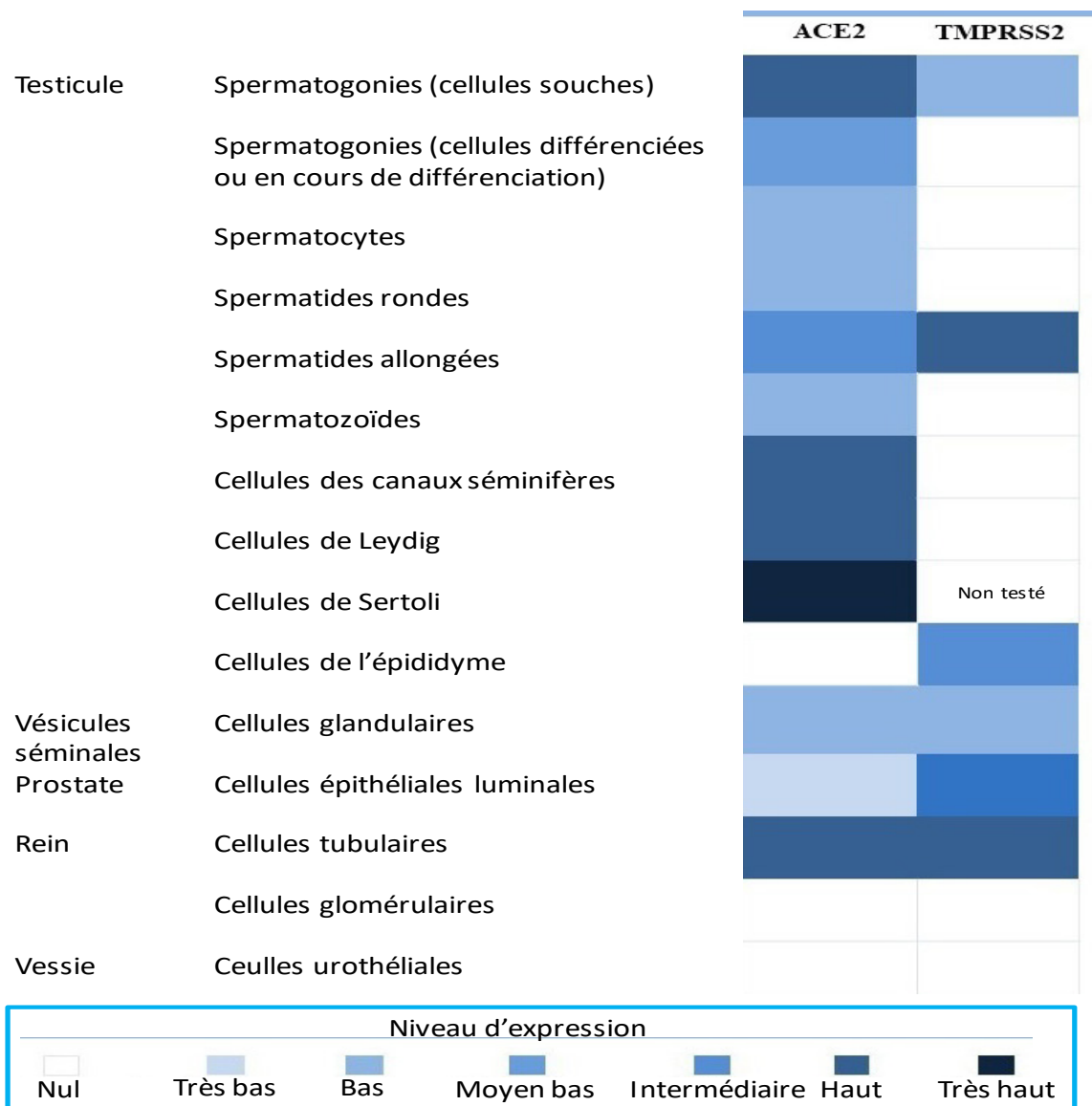
Publication	Nombre de sujets (P. = Phase)	Délai médian entre début des symptômes et collecte du sperme (jours)	Gènes viraux détectés par RT- PCR	Echantillon testé	Détection d'ARN viral dans le sperme (P. = Phase)
Song et al. Avril 2020 [14] Wuhan, Chine	13 P. récupération : 12 P. aiguë : 1	29.8 (14-42) 41	Non renseigné	Sperme natif	0/13
Li et al. Mai 2020 [15] Shangqiu, Chine	38 P. récupération : 23 P. aiguë : 15	2.5 (2-3) 5.5 (2-8)	Non renseigné	Sperme natif	P. récupération : 2/23 P. aiguë : 4/15
Paoli et al. Avril 2020 [12] Rome, Italie	1 P. récupération	8	E et S	Sperme natif	0/1
Pan et al. Mars 2020 [11] Wuhan, Chine	34 P. récupération	31 (29-36)	ORF1ab et N	Sperme natif	0/34
Kayaaslan et al. Avril 2020 [10] Ankara, Turquie	16 P. aiguë	1 (0-7)	Non renseigné	Sperme post-Test Migration Survie	0/16
Holtmann et al. Mai 2020 [9] Düsseldorf, Allemagne	18 P. récupération : 14 P. aiguë : 4	32.7 (8-54)	E	Sperme post-Test Migration Survie	0/18
Guo et al. Juin 2020 [8] Shandong, Chine	23 P. récupération : 11 P. aiguë : 12	32 (27.5-33)	ORF1ab et N	Sperme natif	0/23
Ruan et al. Juillet 2020 [13] Wuhan, Chine	74 P. récupération	80	ORF1ab et N	Sperme natif	0/74
Rawlings et al. Août 2020 [18] Californie, USA	6 P. récupération	12 (6-17)	ORF1ab et N	Sperme natif	0/6
Ma et al. Mars 2020 [19] Wuhan, Chine	12 P. récupération	78.5 (56-109)	Non renseigné	Sperme post-Test Migration Survie	0/12
Best et al. Février 2021 [20] Miami, USA	30 P. récupération	37	Non renseigné	Sperme natif	0/30
Burke et al. Février 2021 [21] Orlando, USA	18 P. récupération : 3 P. aiguë : 15	6 (1-28)	N	Sperme post-Test Migration Survie	0/18
Gacci et al. Février 2021 [16] Florence, Italie	43 P. récupération	31 (3-65)	RdrP, E et N	Sperme natif	P. récupération : 1/43

Concernant les modalités d'infection virale, il est établi que le SARS-CoV-2 interagit directement et avec une forte affinité avec l'enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 (ACE2) et l'utilise comme récepteur d'entrée pour infecter les cellules cibles [22,23]. Cette forte affinité explique le niveau élevé de transmission du SARS-CoV-2 dans l'espèce humaine et pourrait jouer un rôle dans les formes sévères de la maladie [8,24]. ACE2 est exprimée dans le testicule humain. Associé à ACE2, le virus utilise la sérine protéase transmembranaire de type 2 (TMPRSS2) pour son internalisation dans les cellules cibles [25]. TMPRSS2 est fortement exprimée dans les cellules épithéliales prostatiques et les cellules composant les vésicules séminales [26]. Son expression est régulée par les androgènes. Elle est libérée dans le sperme en tant que composant des prostasomes, vésicules lipidiques qui peuvent interagir avec les spermatozoïdes lors de leur maturation [25,26].

Par ailleurs, il a été démontré que les patients atteints de forme sévère de Covid-19 pouvaient présenter une inflammation de l'environnement testiculaire médiée très probablement par ACE2 et TMPRSS2 [27,28]. Les analyses histologiques et par microscopie électronique de testicules de patients décédés suite à des formes graves de Covid-19 ont montré de fortes altérations des tubes séminifères et des cellules de Leydig avec une inflammation importante [17]. De plus, plusieurs études ont démontré que le profil des hormones sexuelles était altéré chez les patients atteints de Covid-19 avec une augmentation de la concentration sérique de LH (hormone lutéinisante) associée à une forte diminution des ratios testostérone/LH et FSH (hormone folliculo-stimulante)/LH [19,29–31]. Ces données indiquent que l'infection virale pourrait altérer également la qualité spermatique, en lien notamment avec l'augmentation de la température intra-scrotale, la production d'anticorps anti-spermatozoïdes et l'environnement oxydatif et inflammatoire [32–34]. Quelques études rapportent, d'ailleurs, un impact négatif du SARS-CoV-2 sur la qualité spermatique [9,13].

La Figure 1, inspirée de Massarotti et al. [35], synthétise les niveaux d'expression des marqueurs ACE2 et TMPRSS2 dans les tissus de l'appareil génito-urinaire masculin.

Figure 1 : Niveaux d'expression d'ACE2 et de TMPRSS2 dans les cellules humaines du système urogénital masculin (d'après *Massarotti et al, 2020*)



2.2. Infection à SARS-CoV-2 et tractus génital féminin

L'ovocyte humain peut être infecté par différents virus à l'intérieur du follicule ovarien. Dans le microenvironnement de l'ovocyte, la source d'infection peut être le sang circulant à partir des capillaires du follicule ovarien ou le sperme. Le virus SARS-CoV-2 pourrait persister dans le liquide folliculaire et infecter l'ovocyte [36]. En AMP, l'ovocyte pourrait être infecté lors de la procédure de fécondation, soit du fait de sa manipulation (personnel, matériel) soit par l'ajout de sperme potentiellement infecté pour le féconder.

Les données expérimentales concernant la capacité des ovocytes immatures, matures ou fécondés à être infectés par le SARS-CoV-2 sont contradictoires :

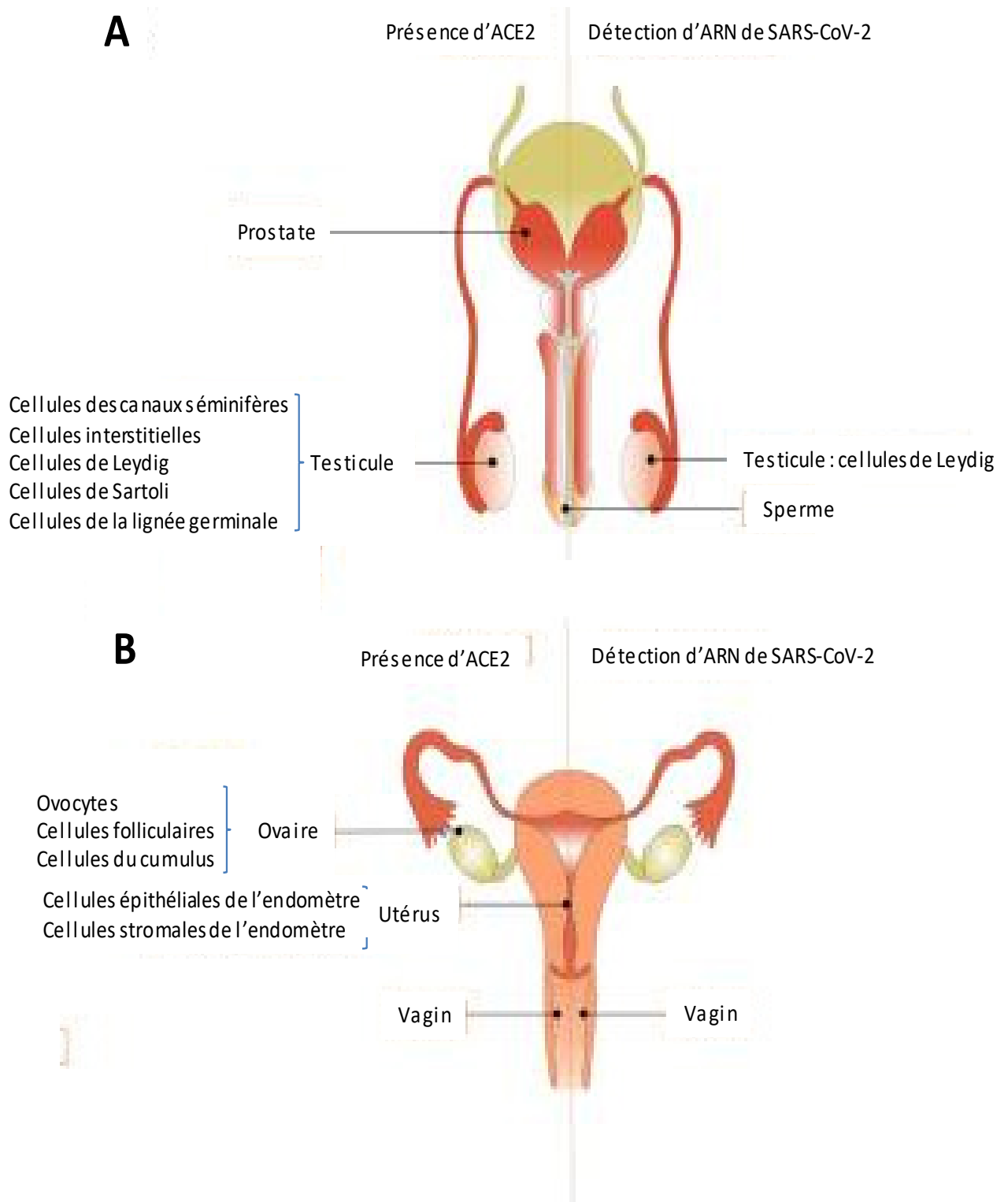
- Il a été montré par une approche transcriptomique (détection d'ARN messager) que la protéine réceptrice ACE2 était exprimée à un niveau très faible dans moins de 5 % des cellules stromales et péri-vasculaires du cortex ovarien. De plus, l'expression de TMPRSS2 n'a été observée dans aucun des huit types cellulaires de l'ovaire. Cette même étude a montré des niveaux d'expression très faibles de ces deux marqueurs au niveau de l'endomètre, du myomètre, des trompes de Fallope et du sein [37]. Une autre étude a montré des résultats similaires au niveau de l'endomètre [38].
- D'autres études ont détecté la présence de l'ARNm du récepteur ACE2 au niveau des ovocytes [39,40]. Par ailleurs, une étude combinant des approches transcriptomiques (ARNm) et protéique (Western-blot) a montré la présence simultanée d'ACE2 et de sérine protéase transmembranaire de type 2 TMPRSS2 au niveau des ovocytes matures, des œufs et des embryons humains [41]. La zone pellucide sert de barrière protectrice pour les ovocytes in vivo ; dans les procédures de fécondation in vitro, cette zone est rompue en cas d'injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes ou de biopsie, ce qui pourrait encore faciliter leur infection [41]. En conséquence, les ovocytes fécondés ou non seraient potentiellement sensibles à l'infection par le SARS-CoV-2, au moins en théorie, s'ils sont exposés au virus au cours des procédures d'AMP.
- In vivo, le génome du SARS-CoV-2 n'a pas été détecté dans les ovocytes analysés provenant de femmes infectées. Ainsi, pour deux donneuses d'ovocytes qui ont réalisé une stimulation ovarienne contrôlée et testées positives à l'infection par le SARS-CoV-2 par RT-PCR le jour du prélèvement d'ovocytes, l'ARN viral était indétectable dans les 16 ovocytes testés [42]. De même, le génome du SARS-CoV-2 n'a pas été détecté dans le liquide folliculaire d'une femme présentant un Covid-19 [43].

Les données concernant la détection du SARS-CoV-2 dans les sécrétions vaginales sont peu nombreuses et concernent un nombre relativement limité de femmes :

- Trois études concernant des femmes, enceintes ou non, infectées par le SARS-CoV-2 au niveau respiratoire et portant respectivement sur 35 [44], 13 [45] et 10 patientes [46] n'ont montré aucune détection de génome de SARS-CoV-2 au niveau vaginal.
- Trois autres études portant sur le même type de patientes ont permis la détection de traces de génome viral au niveau vaginal. Dans l'étude de Scorzolini et al. [47], le génome viral a été détecté chez une femme de 65 ans originaire de Wuhan à J7 et J20 après le début des symptômes avec des valeurs de Ct de 37,2 et 32,9, respectivement. Dans l'étude de Schwartz et al. [48], 2 femmes, sur 35 testées, âgées respectivement de 21 et 86 ans, ont présenté une détection positive de génome de SARS-CoV-2 au niveau vaginal (valeurs de Ct non rapportées). Dans l'étude la plus récente, Barber et al. [49] ont testé une cohorte de 51 femmes. Une seule patiente, âgée de 60 ans, a été testée positive au niveau vaginal ; deux prélèvements vaginaux, contemporains du prélèvement nasopharyngé positif, ont été testés par deux techniques différentes ; il a été observé des valeurs de Ct de 34,6 pour le gène S et 36,1 pour le gène ORF-1 par le test DiaSorin® pour le premier prélèvement, et de 41,7 pour le gène N2 et négatif pour le gène E par le test GenXpert® pour le second prélèvement du même jour.

La Figure 2 présente une synthèse des principaux résultats de la littérature concernant la détection du récepteur ACE2 et la présence de génome viral dans les voies génitales masculines et féminines.

Figure 2 : Détection du récepteur ACE2 et du génome de SARS-CoV-2 dans les voies génitales masculines (A) et féminines (B), d'après Morelli et *al.* [50].



3. Revue des recommandations sur les risques liés au SARS-CoV-2 dans le domaine de l'AMP

3.1. Précautions prises par l'Agence de la biomédecine en matière d'AMP [1]

Information et recherche de symptômes d'infection par le Covid-19

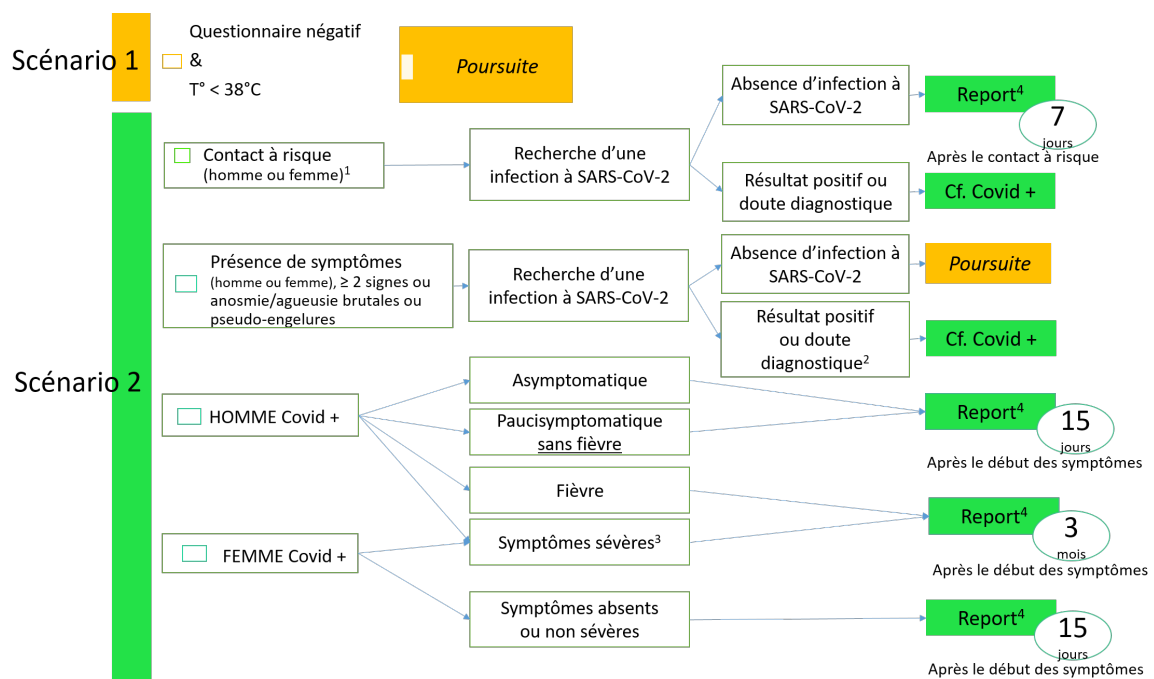
L'information des patients sur les risques liés à la circulation du virus SARS-CoV-2 est donnée par les professionnels de santé du centre d'AMP, puis le consentement du patient/de la patiente à réaliser ou non l'AMP dans ce contexte de circulation virale est recueilli.

Un questionnaire de recherche de symptômes de Covid-19 est donné aux deux membres du couple qui doivent déclarer sans délai l'apparition de tout symptôme. Ce questionnaire est utilisé dans les étapes successives du parcours d'AMP. Les membres du couple signalent également tout symptôme qui surviendrait dans les 15 jours suivant le transfert d'embryon, l'insémination ou la congélation de gamètes.

Une prise de température est également réalisée sur signes d'appel cliniques (symptômes, frissons).

La Figure 3 présente l'algorithme décisionnel préconisé par l'ABM.

Figure 3 : Conduite à tenir en fonction des résultats du questionnaire de recherche de symptômes du Covid-19



Pour les donneurs de spermatozoïdes et les spermatozoïdes conservés

Il est recommandé de réaliser pour les donneurs :

- 48 heures avant le premier recueil, une recherche de SARS-CoV-2 par RT-PCR sur prélèvement naso-pharyngé, même en l'absence de symptôme, ainsi qu'une sérologie (anticorps totaux) ;
- 48 heures avant les autres recueils, une sérologie de contrôle (anticorps totaux) ;
- un mois après le dernier recueil, une sérologie de contrôle.

Pour les spermatozoïdes conservés pour un don entre septembre 2019 et mars 2020, le statut du donneur vis-à-vis du SARS-CoV-2 n'est pas connu. Il est alors proposé aux donneurs de faire une sérologie :

- si la sérologie est négative, le don est possible.
- si la sérologie est positive, on ne peut pas dater la séroconversion. Il peut être envisagé :
 - o soit d'écarter les paillettes du don et de refaire des recueils,
 - o soit de réaliser un test de RT-PCR sur les paillettes de chaque recueil. Si celui-ci est négatif, les paillettes peuvent être utilisées.

Pour les donneuses d'ovocytes et les ovocytes conservés

Il n'est pas recommandé de réaliser une recherche systématique du virus SARS-CoV-2 par RT-PCR sur prélèvement naso-pharyngé, avant le déclenchement de la donneuse d'ovocytes.

Les ovocytes conservés pour un don entre septembre 2019 et mars 2020 peuvent être utilisés sans recourir à une sérologie de contrôle.

Dons d'embryons

Les embryons conservés pour un don entre septembre 2019 et mars 2020 peuvent être utilisés sans recourir à une sérologie de contrôle.

Préservation de la fertilité

Pour les congélations de gamètes dans le cadre de la préservation de la fertilité, il est recommandé de réaliser une recherche de SARS-CoV-2 par RT-PCR sur prélèvement naso-pharyngé, dans un délai le plus court possible avant le geste, même en l'absence de symptôme, et de disposer du résultat le jour du recueil des gamètes.

3.2. Les recommandations internationales récentes pour la sécurisation de l'AMP

- L'ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embryology*), dans sa mise à jour du 8 juin 2021, propose les étapes suivantes [51] :

Un questionnaire de recherche de symptômes de Covid-19 est proposé aux personnes entrant dans le circuit de l'AMP ou une détection de SARS-CoV-2 par RT-PCR ou test antigénique, selon le niveau d'immunisation de la personne. La présence d'anticorps de classe IgG anti-SARS-CoV-2 peut être alors vérifiée chez les personnes ayant déjà contracté le Covid-19. Des tests supplémentaires au cours du processus d'AMP peuvent être réalisés en s'appuyant sur ce questionnaire.

- Pour les personnes vaccinées ou déjà infectées par le Covid-19, la procédure standard habituelle d'AMP est appliquée.
- Pour les personnes non vaccinées ou dont l'infection par le Covid-19 n'est pas attestée, une RT-PCR ou un test antigénique est proposé dans les deux semaines précédant le début des traitements :
 - o si le test est négatif, la procédure continue et le questionnaire de recherche de symptômes de Covid-19 est appliqué au moment de la stimulation ovarienne. Les réponses au questionnaire détermineront la nécessité ou pas de réaliser un test de dépistage du Covid-19 ;
 - o si le test est positif, la procédure est reportée.

Dans tous les cas, un questionnement sur d'éventuels symptômes liés au Covid-19 est réalisé 15 jours après le transfert d'embryon.

- Selon les associations BFS/ARCS (*British Fertility Society/Association of Reproductive and Clinical Scientists – septembre 2020*) [52], les patients doivent être informés de la situation épidémique et leur décision de poursuivre ou non un traitement de fertilité est documentée dans leur dossier. Les éléments suivants doivent être pris en compte :

- **La priorité est donnée** aux préservations de fertilité pour chimiothérapie anticancéreuse ou autres traitements susceptibles d'affecter la fertilité ainsi qu'aux patients chez qui le retard est le plus susceptible d'affecter de manière significative le résultat du traitement (faible réserve ovarienne, âge avancé, endométriose sévère, kystes ovariens bilatéraux, ...).
- **Avant le début du traitement**, un questionnaire de dépistage est renseigné ; un test antigénique ou test équivalent est réalisé : les personnes ayant reçu un diagnostic d'infection par le Covid-19 ne doivent pas commencer le traitement tant qu'elles ne sont pas rétablies et ne sont pas considérées comme non infectieuses.
- **Pendant le traitement** : le questionnaire de dépistage doit être complété avant chaque visite : les personnes qui répondent de façon négative au questionnaire sont autorisées à terminer le traitement.
- **Pour les dons d'ovocytes, une personne présentant un Covid-19 suspecté ou confirmé après le déclenchement ovulatoire** doit bénéficier d'une évaluation individuelle des risques à prélever ou non les ovocytes. Il est conseillé aux patientes qui deviennent symptomatiques après le prélèvement d'ovocytes mais avant le transfert d'embryons, de congeler leurs embryons pour une utilisation future.
- **Pour les dons de spermatozoïdes**, il existe actuellement des preuves limitées de la présence de particules virales dans le sperme, mais il n'y a aucune preuve d'infectiosité. Il est conseillé de sélectionner, dépister et tester les donneurs de spermatozoïdes selon les mêmes principes, avec un questionnaire de dépistage et un test antigénique ou équivalent, de se tenir informé des événements et d'évaluer les actions de manière appropriée si des preuves supplémentaires d'infection apparaissent.
- **Pour les pratiques de laboratoire** : les effets à long terme du SARS-CoV-2 sur la fonction reproductive masculine sont inconnus. Les procédures standard de contrôle des infections et les bonnes pratiques de laboratoire sont donc considérées comme appropriées dans les centres. Les données actuelles indiquent que la **cryoconservation des gamètes et des embryons pendant la pandémie peut être effectuée en utilisant des pratiques de routine, bien qu'il soit conseillé d'évaluer les risques et d'envisager une pratique et un stockage similaires à ceux utilisés pour les infections comme le VIH, uniquement pour les patients infectés par SARS-CoV-2** (par exemple, paillettes ou flacons de haute sécurité, stockage en phase vapeur ou en phase liquide séparée).
- **Les gestes barrières doivent être respectés** : mesures d'hygiène, distanciation physique, utilisation de produits de nettoyage sans danger pour les embryons, minimisation du nombre de visites dans le centre d'AMP...

4. Risques de thrombose liés au SARS-CoV-2 dans le domaine de l'AMP

Des complications de types thrombotiques ont été décrites au cours de l'infection par le SARS-CoV-2. Une conduite à tenir pour les patients pris en charge en AMP a été proposée par l'ABM et est disponible sur son site [1].

5. Vaccination des personnes ayant ou devant bénéficier de l'AMP

5.1. Les recommandations de la HAS [53]

La HAS recommande la vaccination de la population dans l'objectif de réduire la mortalité et les formes graves de Covid-19, en ciblant particulièrement les personnes les plus vulnérables.

Pour les femmes enceintes, la HAS rappelle que, malgré l'absence de données suffisantes au cours de la grossesse, l'administration des vaccins contre le Covid-19 n'est pas contre-indiquée ; elle doit être envisagée si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques pour la mère et le fœtus. En particulier, les femmes enceintes de plus de 35 ans ou celles présentant d'autres comorbidités comme l'obésité ou le diabète ou encore les femmes enceintes susceptibles d'être en contact avec des personnes infectées du fait de leur activité professionnelle pourraient se voir proposer la vaccination.

La HAS recommande de privilégier chez la femme enceinte les vaccins à ARNm (Comirnaty® de Pfizer/BioNTech ou Spikevax® de Moderna), pour lesquels les études animales n'ont pas montré de conséquence sur le développement du fœtus. La HAS souligne que la vaccination chez la femme allaitante est également possible même s'il n'existe pas d'étude sur le passage de ces vaccins dans le lait. Il n'y aurait pas d'effet attendu chez le nourrisson et l'enfant allaité par une femme vaccinée, sur la base des mécanismes biologiques (dégradation rapide des ARNm).

Par ailleurs, il n'y a pas de recommandations vaccinales spécifiques de la HAS concernant les hommes et les femmes engagés dans un circuit d'AMP.

5.2. Les recommandations de l'ESHRE [54]

Dans une mise à jour datée du 8 juin 2021, l'ESHRE précise qu'il y a peu de données sur l'effet possible de la vaccination contre le Covid-19 sur l'AMP ou sur une future grossesse. Pour les vaccins autorisés dans l'Union européenne, des études chez l'animal « *ne montrent aucun effet nocif pendant la grossesse* ». Cependant, les données pendant la grossesse sont encore « très limitées », sans aucune donnée sur l'allaitement. Les quelques données sur la période péri-conceptionnelle n'indiquent pas d'impact négatif de la vaccination anti-SARS-CoV-2.

En prenant en compte le fait que la vaccination est fortement encouragée pour les femmes non enceintes mais aussi les données rassurantes sur les effets possibles de la vaccination sur la reproduction, l'ESHRE considère **qu'il est approprié que les hommes et les femmes tentant de concevoir par AMP reçoivent le vaccin anti-SARS-CoV-2 avant de commencer le traitement.**

Chez les femmes présentant des comorbidités qui les exposent à un risque plus élevé de Covid-19 et/ou de complications de grossesse, **il faudrait encourager la vaccination avant de tenter une conception.** Il en va de même pour les femmes chez qui le risque d'exposition à l'infection par le SARS-CoV-2 est élevé et ne peut être évité.

Cependant, l'impossibilité de se faire vacciner ou le refus de vaccination par la personne concernée ne doit pas constituer un motif de refus de l'AMP.

Selon l'ESHRE, il serait prudent **de reporter le début des traitements de procréation assistée (recueil de spermatozoïdes, stimulation ovarienne, transfert d'embryons) d'au moins quelques jours après la fin de la vaccination** (c'est-à-dire quelques jours après la deuxième dose) pour laisser le temps à la réponse immunitaire de se mettre en place.

L'ESHRE conclut qu'à ce stade il n'y a aucune information sur la sécurité des différents types de vaccins pendant le traitement en vue d'une AMP ou pour la grossesse, et aucune recommandation ne peut être faite sur le type de vaccin le plus sûr pour les hommes et les femmes qui souhaitent tenter une grossesse.

5.3. Les recommandations de la CFAS [55]

Au 9 avril 2021, la Société Canadienne de Fertilité et d'Andrologie (CFAS) recommande **que toutes les femmes enceintes ou celles qui ont l'intention de concevoir se fassent vacciner contre le Covid-19.**

Pour cette société savante, les vaccins à ARNm de Pfizer-BioNTech et Moderna sont les deux options vaccinales les plus étudiées chez les femmes enceintes, allaitantes et en circuit d'AMP ; des résultats sont attendus sur leur innocuité dans ces populations. Ces vaccins n'étant pas composés de virus vivants, il est prévisible qu'ils n'augmentent pas le risque d'infertilité, de fausse couche au premier ou au deuxième trimestre, de mortalité ou d'anomalies congénitales.

Des données préliminaires montrent la présence d'anticorps IgG du SARS-CoV-2 dans le sang du cordon ombilical des bébés nés de mères ayant reçu un vaccin contre le Covid-19 pendant la grossesse. De plus, des anticorps du SARS-CoV-2 sont présents dans le lait maternel humain après la vaccination, ce qui suggère que la vaccination pendant la grossesse et le post-partum et pendant l'allaitement peut protéger le fœtus et le nouveau-né.

Pour ce qui concerne les délais de vaccination, les personnes ayant reçu la première dose du vaccin contre le Covid-19 devraient a priori recevoir la deuxième dose dans l'intervalle prévu par le fabricant ou par les recommandations locales. **Des espacements de doses peuvent être accordés aux personnes qui ont planifié une insémination intra-utérine ou un transfert d'embryons entre la première et la deuxième dose de vaccination.**

En fonction de chaque situation, le report du début des traitements en vue d'une AMP (recueil de spermatozoïdes, stimulation ovarienne, transfert d'embryons), d'au moins quelques jours après l'une ou l'autre dose de vaccination, peut être envisagé afin de laisser le temps à l'acquisition d'une réponse immunitaire et à la résolution des potentiels effets indésirables immédiats du vaccin (fatigue, fièvre, réaction locale ...).

L'intervalle entre les doses peut aller jusqu'à quatre mois. Chez les patients qui nécessitent un traitement de fertilité plus immédiat, par exemple en raison d'un âge reproductif avancé, il faut envisager de procéder plus tôt à un traitement de fertilité, ainsi que la possibilité d'une cryoconservation élective ou d'une grossesse, quels que soient le statut vaccinal et le calendrier.

Les traitements d'AMP ne doivent pas être initiés chez les femmes qui ont eu des effets indésirables importants de la vaccination contre le Covid-19, comme une réaction allergique, jusqu'à ce qu'elles soient considérées comme aptes à la grossesse par leur médecin.

La vaccination contre le Covid-19 peut provoquer de la fièvre chez certains patients : jusqu'à 16% des vaccinés, survenant généralement après la deuxième dose. Ce risque ne devrait pas être un frein pour la vaccination d'une personne enceinte ou d'une patiente qui désire une grossesse. En effet, bien que la fièvre pendant la grossesse, en particulier au premier trimestre, soit préoccupante, des études démontrent qu'il existe un risque minime pour le fœtus et qu'une fièvre post-vaccinale peut être traitée en toute sécurité.

6. Synthèse des considérants qui fondent les recommandations du HCSP

A la lumière des données précédentes et des discussions au sein du groupe de travail, le HCSP propose de répondre aux termes de la saisine de la DGS sur deux points principaux :

- réévaluation des recommandations de l'ABM réactualisées en avril 2021 en matière d'AMP en période de circulation du SARS-CoV-2 [1] ;
- élaboration de recommandations vaccinales pour les candidats à l'AMP en partenariat avec la HAS qui a été associée à cette discussion lors de la seconde réunion de travail du groupe Secproch.

Cette synthèse est précédée de quelques principes fondamentaux liés aux activités d'AMP qui sont issus des discussions avec les experts en AMP et les représentants de l'ABM au sein du groupe de travail.

6.1. Rappels de quelques principes fondamentaux liés aux activités d'AMP

Le HCSP a pris en compte les points suivants :

- L'AMP est une démarche personnelle du couple qui s'engage dans cette procédure parfois longue et complexe. Aucune contrainte ne peut être imposée sans une adhésion pleine et entière du couple qui accepte cette prise en charge.
- En même temps, les équipes médicales cliniques et biologiques sont actrices de la démarche de procréation. A ce titre, elles ont une part de responsabilité importante au cours du processus. Il s'agit d'une spécificité qui les différencie du domaine des recommandations pour les grossesses spontanées et il convient de la prendre en compte.
- Compte tenu de cette double exigence, il paraît indispensable de prendre le temps, en amont de la démarche d'AMP, d'un moment de discussion pour bien clarifier tous les points en rapport avec le contexte de pandémie Covid-19, qu'il s'agisse des précautions particulières à prendre vis-à-vis de cette émergence virale ou des enjeux de la vaccination anti-SARS-CoV-2 dans ce contexte de grossesse médiée par l'AMP.

6.2. Réévaluation des recommandations de l'ABM en matière d'AMP en période de circulation du SARS-CoV-2

Le HCSP a pris en compte les points suivants :

- Les acteurs de l'AMP sont demandeurs d'une réévaluation du rapport bénéfice-risque des mesures actuellement recommandées en matière de Covid-19 à la lumière des données actuelles de la littérature et des recommandations nationales pour d'autres tissus ou cellules (sang notamment) et des recommandations internationales en matière d'AMP.
- Concernant le don de spermatozoïdes, les données de la littérature font état de rares publications montrant des traces de génome viral chez quelques sujets au décours d'une infection symptomatique à SARS-CoV-2 ; le niveau de preuve de ces publications s'avère très médiocre. En revanche, à ce jour, aucune publication n'a montré la présence de virus infectieux dans ce fluide et aucune transmission virale n'a été documentée par cette voie malgré les millions de cas d'infection à SARS-CoV-2 observés depuis novembre 2019 à travers le monde.
- Il est présumé que la contamination potentielle du sperme pourrait se faire principalement par voie hématogène à partir des gonades. Or le risque infectieux du sang est considéré comme extrêmement faible chez les sujets pauci-symptomatiques ou asymptomatiques, à telle enseigne qu'aucune autorité sanitaire n'a jugé nécessaire la mise en œuvre d'un diagnostic génomique du SARS-CoV-2 pour les dons de sang en période de pandémie de Covid-19.
- A ce jour, il n'existe aucune démonstration de transmission du SARS-CoV-2 lors des techniques d'AMP, contrairement à ce qui a pu être observé pour d'autres virus (VIH, virus des hépatites, virus Zika, ...). Les mesures actuellement préconisées en contexte de Covid-19 relèvent exclusivement du principe de précaution.
- En dehors de la prévention du risque de contamination par voie respiratoire, les autorités sanitaires internationales et les sociétés savantes ont été très peu restrictives en matière de risque SARS-CoV-2 vis-à-vis des pratiques d'AMP.

- Enfin, malgré quelques données contradictoires, la majorité des publications disponibles à ce jour montre un retentissement très limité de l'infection à SARS-CoV-2 sur la fécondité féminine et sur les risques d'infection du fœtus ou du nouveau-né.

Au total, l'ensemble de ces données est rassurant quant aux risques liés à l'infection par le SARS-CoV-2 pour la femme enceinte et l'enfant à naître, ce qui légitime de revoir à la baisse les préconisations de l'ABM en matière d'AMP, notamment en matière de don de spermatozoïdes. Il convient de rappeler que ces préconisations ont été prises dans un contexte de pathologie émergente pour laquelle l'application du principe de précaution se justifiait. Malgré la nécessité de devoir poursuivre une veille scientifique sur ce sujet, une révision des mesures initiales s'avère justifiée.

6.3. Élaboration de recommandations vaccinales pour les couples candidats à l'AMP

Le HCSP a pris en compte les points suivants :

- La HAS recommande désormais de recourir largement à la vaccination contre le SARS-CoV-2 pour l'ensemble de la population française. Un seuil de couverture vaccinale élevé est considéré comme le meilleur moyen de contrôler l'épidémie de SARS-CoV-2 à l'échelle mondiale et notamment la diffusion de nouveaux variants plus contagieux et/ou plus pathogènes.
- La vaccination des femmes enceintes avec ou sans comorbidité est recommandée en France à partir du deuxième trimestre de grossesse en raison du principe de précaution voulu par le Ministère de la santé et qui s'applique à tout nouveau médicament. Néanmoins, il n'existe aucune contre-indication des vaccins anti-SARS-CoV-2 au cours du premier trimestre de grossesse. Tous les vaccins utilisés pour la vaccination des femmes enceintes sont des vaccins à ARNm non répliatif qui sont sans risque avéré pour le produit de conception.
- En matière d'AMP, il existe un consensus des experts, des sociétés savantes et des autorités de santé pour inciter très fortement les couples en demande d'AMP à se faire vacciner selon un schéma vaccinal complet AVANT de rentrer dans la démarche d'AMP. Cette incitation est d'autant plus justifiée que les grossesses sous AMP surviennent chez des femmes en moyenne plus âgées que celles qui ont recours à une procréation naturelle. En revanche, il existe également un consensus sur le fait qu'un refus de vaccination ne saurait légitimer un refus de pouvoir bénéficier d'une AMP.
- Il n'existe pas de recommandations particulières en matière de type de vaccin dans le contexte de l'AMP. Néanmoins, à ce jour en France, ce sont les vaccins à ARN messager qui sont préconisés chez les sujets de moins de 55 ans, ce qui correspond à l'âge des femmes ayant recours à l'AMP. Des études, certes préliminaires, ont montré la relative innocuité de ces vaccins chez le fœtus.

7. Le HCSP recommande

7.1. Pour l'actualisation des mesures préconisées par l'ABM dans le cadre de l'AMP

- L'information et le consentement initial restent inchangés. Cette étape est cruciale et doit faire état du risque pandémique en relation avec le SARS-CoV-2 tant que celui-ci restera effectif.
- Le renseignement d'un questionnaire sur le risque lié au SARS-CoV-2 à chaque étape du processus d'AMP reste recommandé, même pour les patients qui ont bénéficié d'un

schéma vaccinal complet. En revanche, la prise de température en cas de signes cliniques évocateurs de Covid-19 n'est pas justifiée car ce marqueur manque de sensibilité et de spécificité.

- L'arbre décisionnel décliné en deux scénarios proposés par l'ABM reste globalement valable ; il permet de reporter la procédure d'AMP en cas de documentation d'une infection active à SARS-CoV-2.
- A l'instar du don de sang et de ce qui est préconisé par la plupart des instances de santé pour le don de spermatozoïdes en dehors de la France, il est proposé de ne plus recourir à des enquêtes sérologiques ou virologiques en amont du don de spermatozoïde. Comme pour le don d'ovocytes, **aucun test direct ou indirect vis-à-vis du SARS-CoV-2 n'est recommandé en amont du don de spermatozoïdes sous réserve que le donneur soit asymptomatique lors du don et qu'il ne soit pas cas-contact récent (moins de 15 jours) d'un sujet connu comme infecté par le SARS-CoV-2.**
- Une PCR systématique n'est pas recommandée avant une préservation de la fertilité (PF), sous réserve que le patient soit asymptomatique lors du prélèvement/recueil et qu'il ne soit pas cas-contact récent (moins de 15 jours) d'un sujet connu comme infecté par le SARS-CoV-2. En cas de positivité de la détection d'ARN de SARS-CoV-2 le jour du prélèvement ou du recueil (pour une PF qui ne peut être repoussée), il est conseillé d'appliquer les modalités de traitement des gamètes et des tissus germinaux comme préconisé dans les recommandations de l'ABM.
- Les mesures barrières (masque, hygiène des mains ...), la distanciation physique et les bonnes pratiques de laboratoire mises en place sous l'égide de l'ABM à l'occasion de la pandémie de Covid-19 doivent être poursuivies au moins tant que le SARS-CoV-2 circule. S'agissant de mesures d'hygiène efficaces sur la propagation de nombreux agents infectieux, elles pourraient être poursuivies comme précautions standard au-delà de la pandémie.
- En parallèle à certains assouplissements des procédures d'AMP, le HCSP incite les professionnels du domaine qui le souhaitent à développer des projets de recherche clinique afin d'étudier plus en profondeur le retentissement de l'infection à SARS-CoV-2 sur la fertilité humaine et les pratiques d'AMP de manière à permettre au HCSP de moduler les présentes recommandations au gré des nouvelles découvertes.

7.2. Pour la vaccination anti-SARS-CoV-2 des couples candidats à l'AMP

- Les personnes en demande d'AMP sont très fortement incitées à se faire vacciner contre le SARS-CoV-2, en respectant un délai d'une semaine entre l'injection de la deuxième dose et l'initiation d'une AMP (instauration du traitement, recueil des spermatozoïdes...), pour s'affranchir des éventuels effets indésirables à court terme de la vaccination.
- En revanche, dans l'état actuel de la législation française, le recours à l'AMP ne peut être refusé à un couple dont l'un ou les deux membres refusent de se soumettre à cette très forte injonction.
- La même recommandation très appuyée de vaccination préalable est faite en direction des donneurs de gamètes. A terme (d'ici par exemple la fin de l'année 2021), il peut être envisagé de réserver ces dons de gamètes aux personnes correctement vaccinées.
- Le vaccin recommandé en France par la HAS dans cette tranche d'âge est un vaccin à ARN messager ayant l'autorisation de mise sur le marché en Europe. D'autres types de vaccins pourraient devenir disponibles dans l'avenir dans ces indications.
- Pour les personnes déjà engagées dans un processus de vaccination au moment de l'initiation de la démarche d'AMP, l'objectif est d'écarter au maximum les deux évènements ; pour y parvenir, deux possibilités s'offrent :

- soit, et c'est la solution la plus souhaitable, l'injection de la deuxième dose est privilégiée, quitte à argumenter auprès des centres de vaccination pour respecter un intervalle minimal (21 jours pour Cormirnaty® et 28 jours pour le vaccin Spikevax® de Moderna) entre les injections, et la démarche d'AMP est repoussée au moins une semaine au-delà de la deuxième injection ;
 - soit le geste d'AMP est nécessaire de façon urgente (ce qui en pratique correspond à une minorité de cas), c'est alors la deuxième injection qui doit être différée.
- S'agissant de la préservation de la fertilité, il ne semble pas utile d'émettre des recommandations vaccinales spécifiques pour les prélèvements dédiés à la conservation (gamètes, tissus germinaux). En tout état de cause, la décision finale appartient aux patients, après avoir été dûment informés.

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique.
Validé le 22 juillet 2021 par le président du Haut Conseil de la santé publique.

Références

1. Agence de la biomédecine. Recommandations sur les activités d'assistance médicale à la procréation en contexte de circulation du SARS-CoV-2. Mise à jour du 30 avril 2021. Disponible sur : https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/2021-04-30_recommandations_activites_amp-sars-cov-2_-_v6.pdf
2. Santé publique France. Coronavirus: circulation des variants du SARS-CoV-2. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2>
3. Haute Autorité de Santé. Covid-19: la HAS lève la limite d'âge pour l'utilisation des tests antigéniques sur prélèvement nasal. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3263435/fr/covid-19-la-has-leve-la-limite-d-age-pour-l-utilisation-des-tests-antigeniques-sur-prelevement-nasal
4. Haute Autorité de Santé. Covid-19: quelle utilité aujourd'hui pour les tests sérologiques? Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3273496/fr/covid-19-quelle-utilite-aujourd-hui-pour-les-tests-serologiques
5. Ministère des Solidarités et de la Santé. Vaccination contre la Covid en France au 19 juillet 2021 : près de 65 500 000 d'injections ont été réalisées. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiques-de-presse/vaccination-contre-la-covid-en-france-au-19-juillet-2021-pres-de-65-500-000>
6. Haut Conseil de la Santé Publique. Coronavirus SARS-CoV-2, interprétation des PCR faiblement positives et prélèvement nasal. Rapport du HCSP. Paris; 2020. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=963>
7. Haut Conseil de la Santé Publique. Coronavirus SARS-CoV-2 : actualisation de la prise en charge. Rapport du HCSP. Paris; 2020. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=899>
8. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. Mil Med Res. 2020; 7:11.
9. Holtmann N, Edimiris P, Andree M, et al. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen-a cohort study. Fertil Steril. 2020; 114:233-238.
10. Kayaaslan B, Korukluoglu G, Hasanoglu I, et al. Investigation of SARS-CoV-2 in semen of patients in the acute stage of COVID-19 infection. Urol Int. 2020; 104:678-683.
11. Pan F, Xiao X, Guo J, et al. No evidence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. Fertil Steril. 2020; 113:1135-1139.
12. Paoli D, Pallotti F, Colangelo S, et al. Study of SARS-CoV-2 in semen and urine samples of a volunteer with positive naso-pharyngeal swab. J Endocrinol Invest. 2020; 43:1819-1822.
13. Ruan Y, Hu B, Liu Z, et al. No detection of SARS-CoV-2 from urine, expressed prostatic secretions, and semen in 74 recovered COVID-19 male patients: a perspective and urogenital evaluation. Andrology. 2021; 9:99-106. .
14. Song C, Wang Y, Li W, et al. Absence of 2019 novel coronavirus in semen and testes of COVID-19 patients. Biol Reprod. 2020; 103:4-6.

15. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020; 3:208292.
16. Gacci M, Coppi M, Baldi E, et al. Semen impairment and occurrence of SARS-CoV-2 virus in semen after recovery from COVID-19. *Hum Reprod*. 2021; 36:1520-1529.
17. Yang M, Chen S, Huang B, et al. Pathological findings in the testes of COVID-19 patients: clinical implications. *Eur Urol Focus*. 2020; 6:1124-1129.
18. Rawlings SA, Ignacio C, Porrachia M, Du P, Smith DM, Chaillon A. No evidence of SARS-CoV-2 seminal shedding despite SARS-CoV-2 persistence in the upper respiratory tract. *Open Forum Infect Dis*. 2020; 7:ofaa325.
19. Ma L, Xie W, Li D et al. Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: a single center-based study. *medRxiv* 2020. 03.21.20037267.
20. Best JC, Kuchakulla M, Khodamoradi K, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 in human semen and effect on total sperm number: a prospective observational study. *World J Mens Health*. 2021; 39:489-495.
21. Burke CA, Skytte AB, Kasiri S, et al. A cohort study of men infected with COVID-19 for presence of SARS-CoV-2 virus in their semen. *J Assist Reprod Genet*. 2021; 38:785-789.
22. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020; 183:1735.
23. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579:270-273.
24. Diaz JH. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. *J Travel Med*. 2020; 27:taaa041.
25. Ren X, Wang S, Chen X, et al. Multiple expression assessments of ACE2 and TMPRSS2 SARS-CoV-2 entry molecules in the urinary tract and their associations with clinical manifestations of COVID-19. *Infect Drug Resist*. 2020; 13:3977-3990.
26. Chen YW, Lee MS, Lucht A, et al. TMPRSS2, a serine protease expressed in the prostate on the apical surface of luminal epithelial cells and released into semen in prostasomes, is misregulated in prostate cancer cells. *Am J Pathol*. 2010; 176:2986-2996.
27. Abobaker A, Raba AA. Does COVID-19 affect male fertility? *World J Urol*. 2021; 39:975-976.
28. Fan C, Lu W, Li K, et al. ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis infection in COVID-19 patients. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 7:563893.
29. Ma L, Xie W, Li D, et al. Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2021; 93:456-462.
30. Rastrelli G, Di Stasi V, Inglese F, et al. Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients. *Andrology*. 2021; 9:88-98.
31. Temiz MZ, Dincer MM, Hacibey I, et al. Investigation of SARS-CoV-2 in semen samples and the effects of COVID-19 on male sexual health by using semen analysis and serum male hormone profile: a cross-sectional, pilot study. *Andrologia*. 2021; 53:e13912.
32. Chen F, Lou D. Rising concern on damaged testis of COVID-19 patients. *Urology*. 2020; 142:42.

33. Haghpanah A, Masjedi F, Alborzi S, et al. Potential mechanisms of SARS-CoV-2 action on male gonadal function and fertility: current status and future prospects. *Andrologia*. 2021; 53:e13883.
34. Sheikhzadeh Hesari F, Hosseinzadeh SS, Asl Monadi Sardroud MA. Review of COVID-19 and male genital tract. *Andrologia*. 2020;e13914.
35. Massarotti C, Garolla A, Maccarini E, et al. SARS-CoV-2 in the semen: where does it come from? *Andrology*. 2021; 9:39-41.
36. Virant-Klun I, Strle F. Human oocytes express both ACE2 and BSG genes and corresponding proteins: is SARS-CoV-2 infection possible? *Stem Cell Rev Rep*. 2021; 17:278-284.
37. Goad J, Rudolph J, Rajkovic A. Female reproductive tract has low concentration of SARS-CoV2 receptors. *PLoS One*. 2020; 15:e0243959.
38. Henarejos-Castillo I, Sebastian-Leon P, Devesa-Peiro A, et al. SARS-CoV-2 infection risk assessment in the endometrium: viral infection-related gene expression across the menstrual cycle. *Fertil Steril*. 2020; 114:223-232.
39. Essahib W, Verheyen G, Tournaye H, et al. SARS-CoV-2 host receptors ACE2 and CD147 (BSG) are present on human oocytes and blastocysts. *J Assist Reprod Genet*. 2020; 37:2657-2660.
40. Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod*. 2020; 26:367-373.
41. Rajput SK, Logsdon DM, Kile B, et al. Human eggs, zygotes, and embryos express the receptor angiotensin 1-converting enzyme 2 and transmembrane serine protease 2 protein necessary for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *F S Sci*. 2021; 2:33-42.
42. Barragan M, Guillén JJ, Martin-Palomino N, et al. Undetectable viral RNA in oocytes from SARS-CoV-2 positive women. *Hum Reprod*. 2021; 36:390-394.
43. Demirel C, Tulek F, Celik HG, et al. Failure to detect viral RNA in follicular fluid aspirates from a SARS-CoV-2-positive woman. *Reprod Sci*. 2021; 28:2144-2146. 44. Cui P, Chen Z, Wang T, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 detection in the female lower genital tract. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223:131-134.
45. Wu Y, Liu C, Dong L, et al. Coronavirus disease 2019 among pregnant Chinese women: case series data on the safety of vaginal birth and breastfeeding. *BJOG*. 2020; 127:1109-1115.
46. Qiu L, Liu X, Xiao M, et al. SARS-CoV-2 is not detectable in the vaginal fluid of women with severe COVID-19 infection. *Clin Infect Dis* 2020; 71:813-817.
47. Scorzolini L, Corpolongo A, Castilletti C, et al. Comment on the potential risks of sexual and vertical transmission of COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020; 71:2298.
48. Schwartz A, Yogev Y, Zilberman A, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in vaginal swabs of women with acute SARS-CoV-2 infection: a prospective study. *BJOG*; 2021; 128:97-100.
49. Barber E, Kovo M, Leytes S, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 in the vaginal secretions of women with COVID-19: a prospective study. *J Clin Med*. 2021;10:2735.

50. Morelli F, Meirelles LEF, de Souza MVF, et al. COVID-19 infection in the human reproductive tract of men and nonpregnant women. *Am J Trop Med Hyg.* 2021; 104:814–825.
51. European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). COVID-19 and assisted reproduction. Disponible sur : <https://www.eshre.eu/Europe/Position-statements/COVID19>
52. Association of Reproductive and Clinical Scientists (ARCS) and British Fertility Society (BFS). The Association of Reproductive and Clinical Scientists (ARCS) and British Fertility Society (BFS) U.K. update to COVID-19 guidance. 19th April 2021. Disponible sur: <https://www.britishfertilitysociety.org.uk/category/covid-19/>
53. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2 - Actualisation des facteurs de risque de formes graves de la Covid-19 et des recommandations sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. 2 mars 2021. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3240117/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-actualisation-des-facteurs-de-risque-de-formes-graves-de-la-covid-19-et-des-recommandations-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner
54. European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). ESHRE statement on COVID-19 vaccination and medically assisted reproduction. 12th January 2021. Disponible sur: <https://www.eshre.eu/Europe/Position-statements/COVID19/vaccination>
55. Canadian Fertility & Andrology Society (SCFA). Communication de la CFAS sur la COVID-19. 19 mai 2021. Disponible sur: https://cfas.ca/CFAS_Communication_on_COVID-19_Fr.html

Annexe 1 : saisine de la Direction générale de la santé

De : SALOMON, Jérôme (DGS)

Envoyé : jeudi 22 avril 2021 17:08

À : CHAUVIN, Franck (DGS/MSR/SGHCSP) HCSP-SECR-GENERAL <HCSP-SECR-GENERAL@sante.gouv.fr>

Objet : Saisine du Secproch relative aux mesures de prévention des risques SARS-Cov-2, Zika et dengue dans le domaine de l'AMP

Monsieur le Président, cher Franck,

Faisant suite aux avis rendus par le groupe de travail « sécurité des éléments et produits du corps humain » sur l'impact des alertes estivales liées aux arboviroses et à ceux de la pandémie de Covid-19 sur le sang, les organes, les tissus et les cellules et aux sollicitations des professionnels, je sollicite le Haut conseil de santé publique pour disposer de nouveaux avis ou actualiser les avis existants concernant l'impact de certaines infections virales sur les personnes bénéficiaires ou souhaitant bénéficier d'assistance médicale à la procréation ainsi que sur les gamètes, embryons et tissus germinaux. Cela fait suite au questionnement de l'Agence de la biomédecine relayant les préoccupations des professionnels du secteur.

Trois risques viraux font l'objet de questionnements : le virus SARS-CoV-2, le virus Zika et la dengue.

S'agissant du SARS-CoV-2, l'Agence de la biomédecine a émis des recommandations sur les activités d'assistance médicale en période Covid-19 qui portent sur les donneurs de gamètes et d'embryons ainsi que sur les bénéficiaires de l'AMP. Elaborées en lien étroit avec les professionnels dès le mois d'Avril 2020 et régulièrement mises à jour, je souhaite dès que possible et au plus tard pour la fin juin 2021 disposer de votre avis sur les recommandations ci-jointes.

Concernant le virus Zika, la version actuelle des recommandations de l'ABM émises après un travail commun HCSP date de février 2018. Elle s'appuie sur l'avis du HCSP relatif à la prévention de la transmission sexuelle du virus Zika de 2016 et préconise une préparation complexe des gamètes et des délais relativement longs entre l'exposition et le début de la procédure d'assistance médicale à la procréation. L'*European Centre for Disease Prevention and Control* a, par ailleurs, depuis votre dernier avis, émis de nouvelles propositions sur ces aspects en avril 2019.

S'agissant des autres arboviroses, il n'existe pas de recommandations nationales formalisées en la matière pour les patients bénéficiaires d'AMP ou donneurs de gamètes. L'exposition au virus de la dengue interroge particulièrement lorsqu'il s'agit de prendre en charge des patients en provenance des Antilles ou de la Réunion.

Compte tenu de ces éléments et de l'évolution du contexte épidémiologique, notamment de plusieurs foyers épidémiques mondiaux où sont susceptibles de voyager les personnes bénéficiaires d'AMP et donneurs de gamètes, il me paraît opportun de disposer au plus tard en octobre 2021, de votre avis sur la stratégie à mettre en œuvre vis-à-vis de la dengue et du virus Zika pour ces patients.

Mes équipes se tiennent à votre disposition pour toute précision.

Bien amicalement,

Professeur Jérôme SALOMON

Directeur général de la Santé

PARIS 07 SP, FRANCE

www.solidarites-sante.gouv.fr

Annexe 2 : composition du groupe de travail

Personnalités qualifiées

- Florence BRUGNON, Biologie Reproduction Humaine, CHU Clermont-Ferrand
- Christian CHIDIAC, HCSP, Cs-MIME, pilote
- Sylvie EPELBOIN, Unité Assistance Médicale à la Procréation, hôpital Bichat, Paris
- Sébastien GALLIEN, Immunologie, hôpital Henri Mondor, Paris
- Catherine METZLER GUILLEMAIN, Biologie Reproduction-CECOS, La Conception, Marseille
- Elisabeth NICAND, HCSP, Cs-MIME
- Jean PARINAUD, Médecine de la Reproduction Hôpital Paule de Viguié, Toulouse
- Bruno POZZETTO, HCSP, CSMIME, pilote
- Michel SETBON, HCSP, CSRE
- Sylvie VAN DER WERF, CNR virus des infections respiratoires dont la grippe

Membres de droit

- Claire DEVIENNE, Agence de la biomédecine (ABM)
- Stéphanie DIETERLE, ABM
- Bérengère DUCROCQ, ABM
- Muriel FROMAGE, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- Pierre GALLIAN, Etablissement Français du Sang (EFS)
- Philippe JONVEAUX, ABM
- Sophie LUCAS-SAMUEL, ABM
- Pascale RICHARD, EFS

Représentant d'association

- Edmond-Luc HENRY, Association Française des Hémophiles (AFH)

Avec la contribution de la Haute Autorité de santé (HAS)

- Karine PETITPREZ, Commission Technique des Vaccinations, HAS
- Véronique TESSIER, Commission Technique des Vaccinations, HAS

Secrétariat général du HCSP

- Marc DURAND
- Aminata SARR

Annexe 3 : personne auditionnée

- Christophe PASQUIER, Virologie, Institut Fédératif de Biologie (IFB), Toulouse

Avis produit le

Le 22 juillet 2021

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr