Haut Conseil de la santé publique

AVIS

relatif aux mesures de prévention des risques liés au virus Zika et au virus de la dengue dans le domaine de l'assistance médicale à la procréation (AMP).

28 avril 2022

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. En matière d'AMP, trois virus ont fait l'objet de questionnements : le virus SARS-CoV-2 et deux arbovirus de la famille des *Flaviviridae* : le virus Zika et le virus de la dengue (annexe 1).

Le présent avis traite uniquement des risques liés au virus Zika et au virus de la dengue car les risques liés au virus SARS-CoV-2 ont déjà fait l'objet d'un avis du HCSP en date du 22 juillet 2021 [1].

La DGS souligne que, depuis l'avis du HCSP du 20 juin 2016 sur la transmission du virus Zika par voie sexuelle [2] qui a été suivi de recommandations de l'Agence de la biomédecine (ABM) en février 2018 préconisant une préparation complexe des gamètes et des délais relativement longs entre l'exposition et le début de la procédure d'AMP, *l'European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) a réalisé un état des lieux sur la fin de l'épidémie mondiale avec une forte baisse du nombre de cas en Europe en avril 2019 [3].

S'agissant du virus de la dengue, il n'existe pas de recommandations nationales pour les patients bénéficiaires d'AMP ou donneurs de gamètes. L'exposition à cet agent interroge particulièrement lorsqu'il s'agit de prendre en charge des patients en provenance des Antilles ou de La Réunion où cette arbovirose est endémo-épidémique.

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 17 septembre 2021, le 5 novembre 2021 puis le 22 novembre 2021. Des échanges de courriels ont ensuite permis de finaliser le présent avis.

I. Données sur la transmission sexuelle et l'infection par le virus Zika et le virus de la dengue au niveau des tractus génitaux masculin et féminin

1. Virus Zika

Le virus Zika a été isolé pour la première fois chez un singe de la forêt Zika, en Ouganda, en 1947, et sa mise en évidence chez le moustique *Aedes africanus* de la même forêt a fait suspecter une transmission par la piqûre de cet insecte. Le premier cas d'infection chez l'homme a été rapporté en 1952 [4]. Le virus Zika est principalement transmis par la piqûre de moustiques du genre *Aedes*, notamment *A. aegypti* et dans une moindre mesure *A. albopictus*. Ce virus n'a suscité que peu d'attention jusqu'à la description d'une première épidémie en Micronésie en 2007 [5], puis d'une deuxième en Polynésie française [6,7]. L'étude de ces premières épidémies a permis de décrire la symptomatologie de l'infection : éruption cutanée, fièvre, arthrite ou arthralgies, conjonctivite, myalgies, œdème, céphalées et nausées — symptomatologie généralement modérée. La majorité des infections demeurent toutefois asymptomatiques. Cependant, lors de l'épidémie en Polynésie, un risque accru de syndrome de Guillain-Barré a été identifié [8,9].

En 2015, une épidémie de grande ampleur est survenue au Brésil [10], probablement à partir de la Polynésie [11]. Cette épidémie marque un tournant essentiel dans l'histoire de cette virose du fait de :

- l'extension très importante de l'épidémie aux Amériques en 2015-2016,
- la transmission fréquemment rapportée du virus par voie sexuelle (voir ci-dessous),
- l'apparition d'anomalies chez les nouveau-nés, avec notamment une fréquence anormalement élevée de microcéphalie. En effet, l'infection virale lors de la grossesse peut être à l'origine d'un syndrome congénital pouvant associer une microcéphalie, des anomalies cérébrales et des calcifications intracrâniennes, des anomalies oculaires, des contractures congénitales et des anomalies neurologiques telles qu'une hypertonie et des signes extrapyramidaux [12,13]. Le risque pour la femme infectée durant la grossesse que le nouveau-né présente à la naissance des anomalies compatibles avec un tel syndrome est d'environ 5 à 10 % dans la plupart des études, le premier trimestre étant la période la plus à risque [14,15]. Au-delà des anomalies structurales, le suivi des enfants après la naissance a mis en évidence un risque augmenté de troubles du neurodéveloppement, y compris chez des enfants qui étaient apparus normaux à la naissance [16–18].

Dans ce contexte, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a déclaré en 2016 que l'épidémie de Zika constituait une urgence sanitaire et a produit à cette occasion des recommandations pour réduire au maximum les contaminations dans la population générale et plus particulièrement pour les femmes enceintes ou désirant le devenir, la procréation étant à éviter provisoirement dans les zones à très forte circulation virale. Dans la même logique, les procédures d'AMP ont été mises à l'arrêt dans plusieurs pays. Cette urgence sanitaire a pris fin en novembre 2016, mais l'OMS a plaidé pour une poursuite des études sur la physiopathologie de l'infection. En effet, le virus continue à circuler à bas bruit dans le monde, laissant craindre une possible recrudescence des cas (voir chapitre données épidémiologiques).

Ces données ont conduit les chercheurs à se poser la question de la transmission du virus Zika par voie sexuelle et de sa persistance au niveau du tractus génital de l'homme et de la femme. Les résultats de ces recherches sont synthétisés à partir de la revue complète sur le sujet proposée par Louis Bujan en 2021 [19].

1.1. Transmission sexuelle du virus Zika

Le premier cas de transmission sexuelle du virus Zika a été rapporté en 2011 [20]. Un scientifique de retour du Sénégal a en effet infecté sa femme neuf jours après un rapport sexuel. Depuis cette première description, de nombreux cas de transmission sexuelle ont été rapportés dans la littérature, notamment au cours de la dernière grande épidémie de 2015-2016 [21–23].

La majorité des contaminations sexuelles l'ont été dans le sens homme-femme. La transmission sexuelle est le fait d'hommes symptomatiques ou asymptomatiques. Les symptômes surviennent en moyenne 12 jours après la transmission. Turmel et al. décrivent une transmission sexuelle ayant eu lieu entre 32 et 41 jours après le début de l'infection chez l'homme, posant la question d'une possible transmission sexuelle une fois l'infection guérie chez le cas index [24]. Les transmissions sexuelles homme-femme sont en général secondaires à un rapport sexuel vaginal, mais une contamination par voie orale ou anale serait également possible [25,26]. Il est à noter que la transmission reste possible même en cas de vasectomie [27].

Par ailleurs, des transmissions sexuelles femme-homme [28] ou homme-homme [29] ont également été rapportées. La question d'un risque augmenté de contamination en cas de relation homme-homme, comme cela a pu être constaté pour d'autres virus, reste posée [30].

Si la transmission sexuelle est facile à démontrer lors du retour du cas index dans une région où la contamination vectorielle est absente, elle est plus difficile à quantifier dans les régions où cette dernière est la règle. Néanmoins, plusieurs études suggèrent que cette transmission sexuelle peut également jouer un rôle épidémiologique réel [30,31]. Allard et al. [32], soulignant que les hommes sont potentiellement 10 fois plus contaminants que les femmes, évoquent le fait que l'infection pourrait persister dans certaines communautés sexuelles et que les politiques de santé publique devraient davantage se focaliser sur ce risque.

1.2. Persistance du virus Zika au niveau du tractus génital masculin

Une étude prospective princeps sur le sujet a été menée par Joguet et al. en 2017 [33] chez 15 hommes volontaires symptomatiques recrutés lors du premier test de confirmation d'infection à virus Zika au centre hospitalier universitaire de Pointe-à-Pitre. Elle a consisté en la recherche du virus dans différents fluides corporels et dans les fractions du sperme utilisées en AMP, à différents temps post-infection (J0 correspondant au début des signes cliniques, J11, J20, J30, J60, J90 et J120), Tous ces hommes, âgés de 34 ± 6 ans, ont développé des anticorps de classe IgM anti-Zika à J20, signant la réalité de l'infection. Les résultats de la détection d'ARN viral sont résumés dans la **figure 1.**

Cette étude prospective a permis de décrire trois types de profils virologiques, en comparant la présence du virus dans le sperme avec les résultats dans le sérum ou l'urine :

- les patients non excréteurs (c'est-à-dire aucune détection positive dans le sperme alors que le sang ou le sérum est positif),
- les patients excréteurs à moyen terme concordants (c'est-à-dire la durée d'excrétion virale dans le sperme est inférieure à deux mois et est concomitante d'une excrétion dans le sérum et/ou l'urine),
- les patients excréteurs à long terme discordants (c'est-à-dire longue excrétion dans le sperme alors que l'ARN viral n'est pas retrouvé dans le sérum ou l'urine).

Figure 1. *Pourcentage de patients ayant une détection positive et quantification de la charge virale dans les différents fluides étudiés. Projet Ziksperm (d'après [33]. Les résultats concernant les échantillons de sperme sont indiqués en caractères gras. La flèche verticale indique que 64% des fractions 90% positives étaient positives au niveau de la fraction migration ascendante utilisée pour effectuer l'AMP.*

	ARN du virus Zika dans les différents prélèvements			
	% de positifs	Moyenne + écart-type (log copies d'ARN/ml ou /2.10^6 cellules)	Médiane [Q1-Q3] (log copies d'ARN/ml ou /2.10^6 cellules)	Maximum
Sang total	67	3,68 ± 0,06	3,75 [3,40-4,00]	4,70
Sérum	39	3,30 ± 0,08	3,30 [2,93-3,61]	4,38
Urine	40	3,62 ± 0,12	3,68 [2,79-4,19]	5,38
Culot cellulaire	**27**	**5,23 ± 0,40**	**5,03 [3,60-6,91]**	**9,12**
Plasma séminal	**35**	**4,96 ± 0,36**	**4,20 [3,19-6,12]**	**10,20**
Fraction 90%	**25**	**4,17 ± 0,36**	**3,70 [3,20-4,91]**	**6,88**
Fraction migration ascendante	**64**	**4,08 ± 0,58**	**3,55 [3,03-4,91]**	**7,21**

Comme cette étude, plusieurs publications ultérieures ont rapporté la mise en évidence de l'ARN du virus Zika dans le sperme avec des durées d'excrétion allant de 14 jours à 370 jours après le début de l'infection. Plus récemment, la persistance d'une détection positive a été rapportée 414 jours après le début des signes de l'infection [34] et même 941 jours après l'infection chez un homme ayant eu un traitement immunosuppresseur [35].

La présence de l'ARN viral dans le sperme ne veut pas obligatoirement dire que le sperme est infectieux en culture cellulaire. De nombreuses études ont démontré la présence de virus infectieux dans le sperme avec une durée médiane de 9,5 jours. La plus grande durée rapportée de persistance de virus infectieux dans le sperme est de 69 jours [27], témoignant d'une possible transmission sexuelle plus de deux mois après l'infection.

Le virus est également isolé dans le sperme de patients ayant eu une vasectomie et ce à distance de l'infection [27,36], traduisant ainsi le fait que le virus peut se répliquer dans les voies génitales autres que le testicule ou l'épididyme.

Peu d'études ont examiné les effets de l'infection sur les caractéristiques du sperme. Huits et al. ont rapporté une oligospermie chez 6 des 11 patients étudiés, d'une leucospermie chez les 11 patients, avec hémospermie chez 10 d'entre eux [37]. Ces anomalies peuvent survenir indépendamment de la présence de virus dans le sperme et pourraient témoigner d'une atteinte inflammatoire du tractus génital. Chez un homme infecté par le virus Zika, Campos-Azevedo et al. ont observé une diminution de la concentration de spermatozoïdes et de leur mobilité progressive, 52 jours après le début de l'infection [38]. Avelino-Silva et al. ont décrit des altérations de la concentration ou de la mobilité des spermatozoïdes chez 4 des 5 patients testés un an après l'infection par le virus Zika, conduisant à l'hypothèse d'altérations sur le long terme [39]. A l'opposé, le suivi de la cohorte de Pointe-à-Pitre a montré que les caractéristiques du sperme et les hormones de la reproduction sont dans la normale plus d'un an après l'infection (médiane de suivi : 435 jours), à l'exception de la morphologie des spermatozoïdes qui reste modifiée [34].

Identifier les éléments du sperme dans lesquels le virus est présent est une question essentielle pour mieux expliciter ses effets mais également pour mieux prévenir une possible transmission sexuelle ou dans le cadre de l'AMP. Mansuy et al., utilisant des techniques performantes de microscopie confocale, ont démontré, chez un patient infecté, qu'environ 3,52% des spermatozoïdes ont internalisé des antigènes du virus Zika au niveau de leur tête ; ils évoquent une possible pénétration du virus lors de la spermatogénèse, la cellule de Sertoli exprimant le récepteur Axl pour le virus Zika [40]. Lors d'expériences d'infection des spermatozoïdes par le virus Zika, Bagasra et al. ont montré, en utilisant des méthodes de PCR *in situ*, une localisation du virus au niveau de la pièce intermédiaire de spermatozoïdes mobiles et vivants mais également de la protéine Tyro3 qui est aussi un récepteur pour le virus [41]. Utilisant des marqueurs de différents types de cellules du sperme et des marqueurs de protéines virales (enveloppe et protéine non structurale NS1], Mahé et al. ont montré, chez 3 patients, longs excréteurs dans le sperme, la présence de cellules terminales infectées jusqu'à 160 jours après le début de l'infection [42]. Chez un de ces patients, la détection de la protéine NS1 témoigne d'une réplication virale active dans les cellules germinales à 60 jours post-infection. Jusqu'à 60% des cellules épithéliales et 72% des monocytes ou macrophages sont positifs pour la protéine d'enveloppe. Ces résultats suggèrent que le compartiment testiculaire constituerait un réservoir cellulaire dans lequel peut persister une réplication virale. Par ailleurs, les cellules épithéliales exfoliées et les leucocytes, dont l'origine est extra-testiculaire, contribuent très vraisemblablement à l'excrétion virale dans le sperme et expliquent l'excrétion observée chez l'homme vasectomisé [42].

En ce qui concerne les fractions enrichies en spermatozoïdes utilisées en AMP, l'étude citée plus haut [33] a montré que 25% des fractions 90% étaient positives en PCR pour l'ARN du virus Zika ; après migration ascendante, 64% d'entre elles étaient encore positives (**figure 1**). Cela suggère que les techniques de préparation classiquement utilisées en AMP ne permettent pas de supprimer le virus des échantillons en présence d'une charge virale importante dans le sperme natif ; par ailleurs, le fait qu'après migration ascendante le virus puisse encore être identifié témoigne d'une association de ce dernier avec les spermatozoïdes [33]. De même, Cassuto et al. ont rapporté le cas d'un patient infecté par le virus Zika qui a présenté un test positif par RT-PCR dans la fraction obtenue après préparation du sperme en vue d'AMP par gradient de densité deux couches, 50 et 60 jours après le début des symptômes. Cependant, dans ce cas, les charges virales dans le sperme et dans la fraction destinée à l'AMP ne sont pas précisées [43].

1.3. Persistance du virus Zika au niveau du tractus génital féminin

La présence du virus Zika dans le tractus génital féminin a été rapportée pour la première fois en 2016 chez une jeune femme présentant des symptômes compatibles avec une infection par cet agent ; la détection du virus par RT-PCR était positive trois jours après le début des signes au niveau du vagin, de l'exocol et de l'endocol [44]. Des études ultérieures ont montré que le virus pouvait être détecté jusqu'à 37 jours après le début de l'infection dans le tractus génital inférieur [45]. Chez la femme enceinte, la détection du virus par PCR au niveau vaginal a pu se faire jusqu'à 180 jours post-infection, suggérant un rôle potentiel de facteurs hormonaux dans cette persistance [46]. Aucune étude n'a documenté la présence de virus réplicatif au niveau vaginal au-delà de la phase aiguë de l'infection [47]. En ce qui concerne le tractus génital supérieur, une étude effectuée chez une femme en cours d'AMP infectée par le virus Zika a permis d'identifier du génome viral dans deux ovocytes sur 7 testés à la phase aiguë de l'infection [48]. Au-delà d'un mois post-infection, une étude effectuée en zone d'endémie n'a pas permis de détecter de génome viral au niveau de l'endomètre (n = 33), du fluide folliculaire (n = 215) ni des ovocytes immatures (n = 75) [49]. Au regard de ces données la persistance du virus Zika dans les voies génitales féminines semble beaucoup moins prolongée que dans l'appareil génital masculin, mais les études restent encore très peu nombreuses.

Au total, la revue récente très actualisée de Louis Bujan [19] permet d'aboutir aux conclusions suivantes :

- le virus Zika est présent dans le tractus génital chez l'homme et la femme. La présence de nombreux virus dans les compartiments génitaux est une réalité bien connue, particulièrement chez l'homme [50–52] ;
- la persistance du génome viral après guérison est plus longue chez l'homme que chez la femme. Chez l'homme, le virus peut infecter les différents organes de l'appareil de reproduction et le compartiment génital peut être considéré comme un possible réservoir du virus. Chez la femme, les résultats concernant le tractus génital haut (utérus, trompes et ovaires) sont trop peu nombreuses pour conclure ;
- la contamination sexuelle est une réalité démontrée. Elle est probablement dix fois plus importante dans le sens homme-femme que dans le sens inverse. Elle peut participer à la diffusion de l'épidémie dans les zones où le vecteur est présent, et également à l'apparition de cas dans des zones où le vecteur est absent. Les études chez le primate non humain suggèrent que la réplication virale dans le tractus génital est plus effective après contamination vaginale qu'après transmission par piqûre sous-cutanée [53] ;
- le rôle des gamètes mâles et femelles comme vecteurs du virus reste inconnu, de même que le risque de contamination germinale de l'embryon ; des études complémentaires restent indispensables pour documenter ce point ;
- les techniques de préparation classiquement utilisées en AMP, ne permettent pas d'obtenir systématiquement des populations de spermatozoïdes négatives par RT-PCR en cas de charge virale importante dans le sperme natif, même après utilisation successive de deux méthodes (gradient de densité et migration ascendante).

2. Virus de la dengue

Les données concernant la présence du virus de la dengue (DENV) dans le tractus génital sont beaucoup plus parcellaires [54].

Deux publications attestent de la possible transmission de cet agent par voie sexuelle. Le premier cas a été décrit en Corée du sud, un pays non endémique pour DENV, en 2013 [54]. La patiente index revenait d'Indonésie où elle a contracté la dengue le jour de son retour ; elle a probablement contaminé son partenaire suite à un rapport sexuel le jour de son retour ; l'homme qui n'avait pas voyagé depuis un an a présenté une dengue 9 jours plus tard. Le second cas a eu lieu en Espagne lors d'une relation sexuelle entre deux hommes ; l'ARN viral a été isolé du sperme des deux hommes ; un seul d'entre eux avait voyagé récemment en zone d'endémie (Caraïbes) [55].

De l'ARN de DENV a été détecté par RT-PCR quantitative dans les sécrétions vaginales d'une femme 18 jours post-infection [56] et dans le sperme d'un homme 37 jours post-infection [57]. Ce deuxième cas a fait discuter une possible contamination croisée à partir du sérum car le sérum du patient était encore positif 9 jours après le début de la maladie alors que la virémie cesse habituellement 4 à 6 post-infection [58]. Une autre étude a montré l'absence de génome de DENV dans le sperme de 5 sujets infectés récemment [59]. Une étude française portant sur 10 hommes récemment infecté par le virus de la dengue a permis la détection d'ARN viral par technique de RT-PCR chez 4 d'entre eux ; chez l'un de ces 4 sujets, une infectiosité de l'échantillon de sperme a été observé après culture sur cellules Vero (L. Bujan, données personnelles en cours de publication).

Au total, les données en faveur de la présence de virus de la dengue dans les sécrétions génitales sont encore insuffisantes et demandent à être confortées pour justifier la prise en compte de ce risque en AMP.

II. Données épidémiologiques

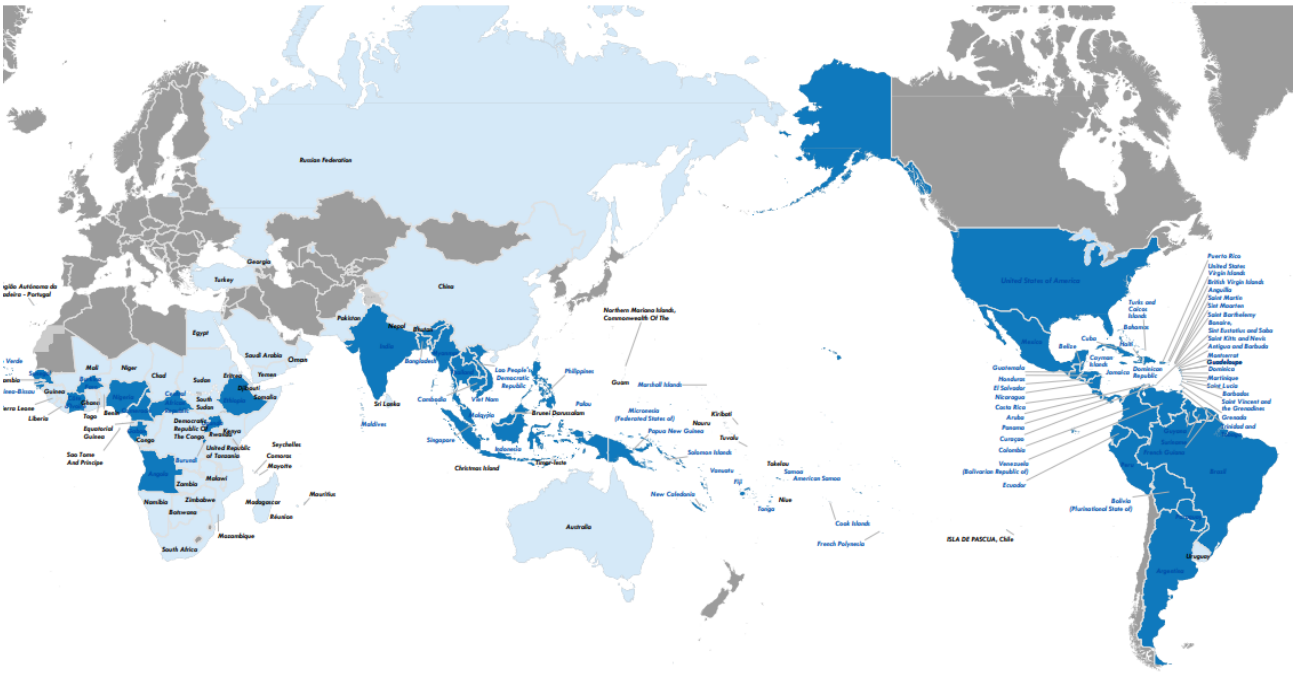
1. Données dans le monde pour le virus Zika

Depuis la fin de l'épidémie qui a frappé les Amériques en 2015-2016, les données sur la situation internationale sont rares, la plupart des organisations ayant cessé la mise à jour de leurs sites en l'absence de reprise épidémique d'envergure.

Les dernières données générales rapportées par l'OMS datent de juillet 2019 (**figure 2**) [60].
En juillet 2019, 87 pays et territoires faisaient état d'un historique de transmissions autochtones du virus Zika par les moustiques, répartis dans quatre des six régions délimitées par l'OMS (Afrique, Amériques, Asie du Sud-Est et Pacifique occidental).
En 2018, l'Éthiopie a été le seul nouveau pays ajouté à la liste des pays avec des preuves de transmission autochtone par les moustiques, sur la base de la publication d'une étude de 2014.

Dans les Amériques, l'incidence de l'infection par le virus Zika a culminé en 2016 et a considérablement diminué tout au long de 2017 et 2018. La transmission du virus Zika a été détectée dans tous les pays de la région Amériques, à l'exception du Chili continental, de l'Uruguay et du Canada.

Figure 2 (OMS). *Circulation du virus Zika dans le monde : en bleu foncé, pays et territoires faisant état d'une circulation actuelle ou passée de virus Zika ; en bleu clair, pays et territoires où le vecteur est présent mais sans circulation virale démontrée ; en gris, pays ou territoires où le vecteur principal est absent.*



Pour les Amériques, la *Pan American Health Organization* communique des données plus récentes, en 2020 et 2021 [61]. Elle rapporte notamment 3617 cas confirmés d'infection à virus Zika au Brésil en 2021 (*versus* 128793 en 2016 au plus fort de l'épidémie).

Aux Etats-Unis, les *Centers for disease control and prevention* (CDCs) rapportent pour 2021 dans leur bulletin du 2 novembre 2021 [62] un seul cas d'infection à virus Zika chez un voyageur. En 2021, aucun cas confirmé autochtone de maladie à virus Zika n'a été signalé aux Etats Unis malgré un dépistage soutenu par le biais de tests moléculaires. Les 25 cas autochtones rapportés étaient exclusivement localisés dans les territoires associés ultramarins (dont Puerto

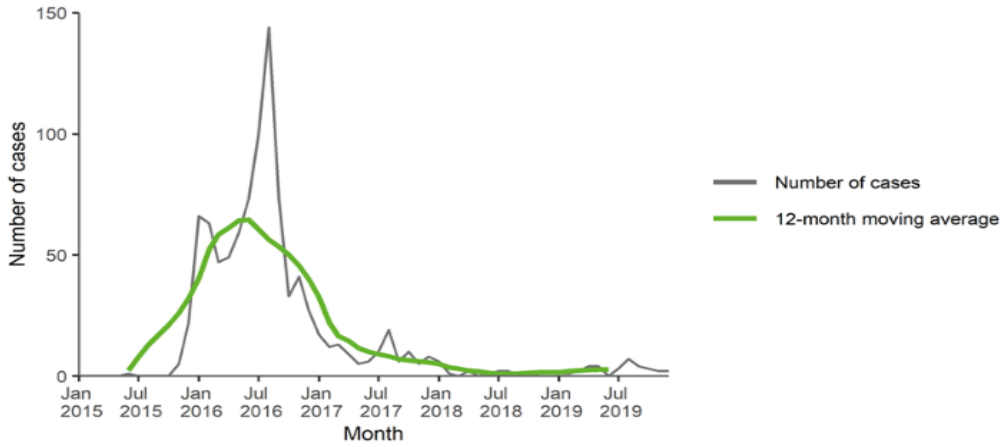
Rico). Du fait de la baisse des cas depuis 2017 aux USA et dans le reste du monde, la Food and Drug Administration a décidé le 12 mai 2021 que le virus Zika n'était plus considéré comme un risque significatif de transmission transfusionnelle, ce qui autorisait les établissements de transfusion sanguine à interrompre les tests de dépistage du virus Zika [63]. Par ailleurs, les CDCs ont publié, dans le cadre de leurs recommandations aux voyageurs, une liste de pays arrêtée au 4 novembre 2019 comportant cinq niveaux de risque, principalement en direction des femmes enceintes [62].

En Asie, le bulletin d'alerte hebdomadaire du 14 juillet 2021 de l'ECDC a rapporté 65 cas d'infection à virus Zika en Inde dans l'État du Kerala [64]. Selon les médias citant le ministre de la Santé au 2 août 2021, 37 cas supplémentaires d'infection à virus Zika ont été signalés dans l'Etat indien du Kerala, mais l'épidémie reste sous contrôle.

En Afrique, les infections à arbovirus sont répandues et leur charge de morbidité a augmenté au cours de la dernière décennie [65]. Des preuves moléculaires et sérologiques de la circulation du virus Zika ont été rapportées dans 26 pays. En raison du manque de systèmes de surveillance épidémiologique bien établis et de diagnostics différentiels précis dans la plupart des pays africains, la prévalence des différentes arboviroses en Afrique est mal connue.

En Europe, l'ECDC, dans son rapport annuel de 2019 [66] indique que 71 cas de maladie à virus Zika ont été signalés, dont 5 cas autochtones (3 cas de transmission vectorielle en France, 1 cas de transmission sexuelle et 1 cas de transmission par exposition en laboratoire) ; 92 % des cas de maladie à virus Zika dont le statut d'importation est connu provenaient de voyageurs de retour de zone de circulation du virus (**figure 3**).

Figure 3. *Distribution des cas d'infection à virus Zika par mois, Europe, 2015-2019.*



Source: Country reports from Austria, Belgium, Finland, Ireland, the Netherlands, Spain and the UK

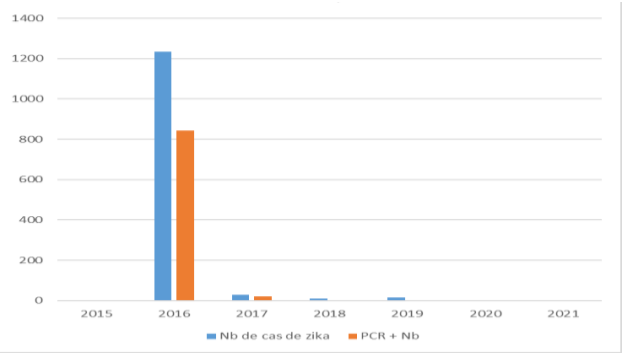
2. Données en France pour le virus Zika

En France, la première transmission vectorielle autochtone du virus Zika a été détectée en août 2019 [67,68].

La maladie à virus Zika est à déclaration obligatoire (DO) depuis 2016 (Décret n°2016-745 du 2 juin 2016). Sur la période 2015-2021, les recueils de DO de maladie à virus Zika montrent seulement 3 cas en 2020 et une absence de cas en 2021 (chiffre non consolidé pour 2021), (**figures 4**).

Figure 4. Nombre de cas recensés en France sur la période 2015-2021 (Santé publique France)

	Nb de cas de zika	PCR +		Séroconversion		IgM IgG +		IgM isolée	
		Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%
2015	0	-	-	-	-	-	-	-	-
2016	1233	843	68%	16	1%	176	14%	82	7%
2017	28	20	71%	0	0%	5	18%	3	11%
2018	10	0	0%	0	0%	3	30%	6	60%
2019	17	2	12%	0	0%	10	59%	5	29%
2020	3	1	33%	0	0%	0	0%	2	67%
2021	0	-	-	-	-	-	-	-	-



En France métropolitaine, 17 cas de transmission sexuelle de virus Zika ont été confirmés par RT-PCR (16 en 2016 et 1 en 2017). Il n'y aucun cas confirmé diagnostiqué à l'occasion de bilan d'AMP.

Dans les territoires ultramarins, les derniers cas confirmés par RT-PCR de maladie à virus Zika datent de janvier 2017 pour la Martinique et la Guadeloupe, février 2017 pour les Iles du nord des Antilles et avril 2017 pour la Guyane. Il n'y a pas d'historique de transmission autochtone à La Réunion et à Mayotte.

Bien que le virus Zika puisse être transmis par transfusion sanguine ou par greffe d'organes ou de cellules, aucun cas de ce type n'a été rapporté en France.

En conclusion, il n'y a pas actuellement d'épidémie d'importance en cours dans le monde, ce qui se reflète par le peu de cas importés en France, en Europe et aux USA. Dans ce contexte, les dispositifs nationaux et internationaux de surveillance (CDCs, OMS, ECDC, réseau Promed…) sont néanmoins susceptibles de donner l'alerte en cas reprise ou de recrudescence de la circulation du virus Zika.

3. Données concernant le virus de la dengue

Dans le monde, la circulation du virus de la dengue concerne très largement les régions intertropicales. Le virus de la dengue circule de façon endémo-épidémique en Afrique, en Asie et en Amérique du Sud. L'ECDC actualise, tous les mois, les zones de circulation active du virus de la dengue dans le monde [64].

L'épidémiologie de la dengue en Guyane et dans les Antilles françaises est comparable à celle du continent américain et de la Caraïbe. Dans cette zone, des épidémies espacées avec un seul sérotype ont d'abord été décrites (années 40-50) ; à partir des années 80 sont apparues des formes graves hémorragiques et une co-circulation de plusieurs sérotypes ; depuis les années 90, les épidémies se répètent avec co-circulation de plusieurs sérotypes. Le moustique *Aedes aegypti* est le vecteur principal. Le virus de la dengue est endémique dans les Antilles françaises et en Guyane depuis la fin des années 1990, avec répétition des épidémies et circulation de plusieurs sérotypes. Dans ces territoires, les épidémies de dengue sont documentées depuis 1995 ; les dernières épidémies d'ampleur remontent à 2010, 2013 et 2020. Au 9 septembre 2021, les indicateurs de surveillance de la dengue en ville comme à l'hôpital sont à des niveaux faibles voire nuls dans les Antilles françaises (Guadeloupe, Martinique, Saint-Martin et Saint-Barthélemy) [69].

Depuis 2017, la dengue circule sur le territoire réunionnais de façon ininterrompue, avec une succession de vagues épidémiques au cours des étés austraux de 2018, 2019, 2020 et 2021. Au 7 décembre 2021, 29 577 cas de dengue ont été confirmés à La Réunion [70]. Au 7 avril 2022, il n'y a pas de reprise épidémique avec une cinquantaine de cas confirmés par semaine (situation inter-épidémique) [71].

En France métropolitaine, du 1er mai 2021 au 30 novembre 2021, 164 cas importés de dengue ont été confirmés, dont 105 en provenance de La Réunion, et 144 cas ont été diagnostiqués dans des départements avec implantation documentée d'*Aedes albopictus* (9 départements métropolitains). Un cas autochtone de dengue a été identifié dans le département du Var en juillet 2021 ainsi qu'un autre, sans aucun lien, à Montpellier en novembre 2021. Aucun autre cas n'a été identifié, y compris lors des enquêtes en porte à porte.

III. Rappel des recommandations du HCSP pour la prévention de la transmission du virus Zika par voie sexuelle, en 2016

L'avis du HCSP du 20 juin 2016 sur la transmission du virus Zika par voie sexuelle [2] avait émis des recommandations qui distinguaient les personnes vivant dans des zones de circulation active du virus Zika de celles vivant dans une zone sans circulation active de virus Zika.

Pour chacune de ces zones, le HCSP avait émis des recommandations spécifiques, en distinguant les femmes enceintes, les femmes ayant un projet de grossesse ou en âge de procréer, les hommes et les autres femmes.

L'encadré page suivante détaille les situations pour lesquelles le risque de transmission sexuelle du virus Zika par un homme était jugé improbable.

Dans cet avis du HCSP, très peu de recommandations concernaient **les personnes engagées dans une démarche d'AMP par insémination artificielle, fécondation *in vitro* ou transfert d'embryons congelés, ainsi que les personnes concernées par la préservation de la fertilité et le don de gamètes**, pour lesquelles le HCSP conseillait de suivre les recommandations mises en place par l'ABM.

Le HCSP soulignait que, dans le contexte d'une connaissance partielle des modalités de transmission du virus Zika, il était indispensable de soutenir des recherches portant sur :

- la transmission sexuelle du virus Zika de la femme à l'homme ;
- la persistance du virus dans les organes génitaux féminins et, en conséquence, l'évaluation du risque d'infection du fœtus par contamination à partir de virus restant présents chez la mère ;
- la durée de persistance du virus dans les organes génitaux masculins et la possibilité de foyers de dormance du virus ;
- la durée de persistance du virus dans la salive et son pouvoir infectieux ;
- le support de l'immunité induite chez la mère suite à l'infection Zika et son rôle possible sur la protection de l'embryon et du fœtus.

Enfin, le HCSP recommandait :

- d'effectuer une campagne d'information pour les couples ayant un projet de procréation, sur les risques liés à la transmission sexuelle du virus Zika et les moyens qui sont disponibles pour évaluer ce risque ;
- d'inscrire à la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM) les actes suivants :

- diagnostic sérologique des infections à virus Zika chez les personnes ayant pu être infectées par cet agent, qu'elles aient ou non des signes cliniques évocateurs d'infection par cet agent ;
- détection de génome de virus Zika dans le sperme pour les hommes ayant été infectés par le virus Zika en couple avec des femmes qui ont un désir de grossesse ou qui sont enceintes, jusqu'à 6 mois après la fin d'exposition au risque d'infection par le virus Zika.

Chacune des situations suivantes rend improbable le risque de transmission sexuelle du virus Zika par un homme :

I. vivant dans une zone sans circulation active de virus Zika si :
- **absence de voyage dans une zone de circulation active de Zika <u>et</u>**
- **absence de relations sexuelles non protégées avec partenaire infecté ou ayant pu être infecté par le virus Zika ;**

II. ayant voyagé dans une zone de circulation active de virus Zika si :
- **absence d'anticorps anti-Zika, dans le plasma ou dans le sérum constatée plus de 28 jours après avoir quitté la zone de circulation du virus <u>et</u>**
- **absence de relations sexuelles non protégées avec un autre homme infecté ou ayant pu être infecté par le virus Zika ;**

ou
- **présence d'anticorps anti-Zika, dans le plasma ou dans le sérum (examen positif ou douteux) mais absence de virus Zika lors d'au moins deux examens par RT-PCR du sperme, pratiqués à au moins une semaine d'intervalle après une période d'abstinence de 4 à 5 jours avant chaque prélèvement <u>et</u>**
- **absence de relations sexuelles non protégées avec un autre homme infecté ou ayant pu être infecté par le virus Zika ;**

III. vivant dans une zone où il y a eu une circulation active de virus Zika (situation de fin d'épidémie) si :
- **absence d'anticorps anti-Zika, dans le plasma ou dans le sérum constatée plus de 28 jours après la fin de la période de circulation active du virus <u>et</u>**
- **absence de relations sexuelles non protégées avec un autre homme infecté ou ayant pu être infecté par le virus Zika ;**

ou
- **présence d'anticorps anti-Zika, dans le plasma ou dans le sérum (examen positif ou douteux) mais absence de virus Zika lors d'au moins deux examens par RT-PCR du sperme, pratiqués à au moins une semaine d'intervalle après une période d'abstinence de 4 à 5 jours avant chaque prélèvement <u>et</u>**
- **absence de relations sexuelles non protégées avec un autre homme infecté ou ayant pu être infecté par le virus Zika ;**

IV. chez lequel un diagnostic de Zika a été confirmé par RT-PCR ou examen sérologique si :
- **absence de virus Zika lors d'au moins deux examens par RT-PCR du sperme, pratiqués à au moins une semaine d'intervalle après une période d'abstinence de 4 à 5 jours avant chaque prélèvement <u>et</u>**
- **absence de relations sexuelles non protégées avec un autre homme infecté ou ayant pu être infecté par le virus Zika.**

IV. Précautions actuellement préconisées par l'Agence de la biomédecine pour le virus Zika en matière d'AMP, de préservation de la fertilité et de don de gamètes [72]

Les précautions mentionnées ici sont celles actuellement préconisées par l'ABM depuis 2018. Elles sont rappelées du fait de l'actualisation dont elles vont être l'objet à travers le présent avis.

1. <u>Concernant l'AMP</u>

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.

Chez l'homme, une sérologie Zika associant la recherche d'anticorps anti-Zika de classes IgM et IgG est pratiquée. La sérologie nécessite un délai d'un mois minimum après la dernière exposition pour être valide (anticorps détectables). Elle n'est pas utile si une infection par le virus Zika a été confirmée antérieurement. Des résultats de cette sérologie dépendent les modalités de la prise en charge :

- **en cas de sérologie Zika négative,** l'AMP peut être mise en œuvre hors d'un centre d'AMP en contexte viral sans qu'il soit nécessaire de rechercher le virus Zika dans le sperme ;
- **en cas de sérologie Zika positive**, **douteuse ou d'antécédents d'infection par le virus Zika**, la prise en charge peut être effectuée sous certaines conditions, tenant compte d'une exposition préalablement fixée à plus ou moins 6 mois (recommandations de février 2018), raccourcie à plus ou moins 3 mois (courrier de l'ABM du 29 mai 2020).

Chez la femme, les transferts d'embryons congelés peuvent être envisagés dès lors que la patiente n'est plus exposée au risque d'infection par le virus Zika, que ce soit par transmission vectorielle ou par voie sexuelle, depuis au moins un mois, délai rallongé à au moins 8 semaines suite à un courrier de l'ABM adressé aux professionnels de l'AMP le 29 mai 2020 en réponse aux nouvelles préconisations de l'ECDC [73].

2. Concernant la préservation de la fertilité

La conduite à tenir dans un contexte d'exposition au virus Zika prend en compte les situations « d'urgence » (délais inférieurs à 1 mois après la dernière exposition) et hors urgence (délais supérieurs à 1 mois depuis la dernière exposition) ainsi que les tests à effectuer selon la positivité des échantillons tout au long des étapes de leur préparation.

3. Concernant le don de gamètes

Le statut sérologique vis-à-vis de l'infection par le virus Zika d'une personne exposée à cet agent 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 effectuée au moins un mois après le dernier risque de contage ;
- en cas de sérologie positive, au plus tôt un an après la date de dernière exposition.

V. Synthèse des considérants qui fondent les nouvelles recommandations du HCSP en matière d'AMP pour les risques Zika et dengue

En réponse à la saisine de la DGS, l'actualisation en 2022 des recommandations du HCSP en matière d'AMP pour les risques Zika et dengue se fondent sur les constatations suivantes :

- une connaissance plus approfondie de la persistance du virus Zika dans le tractus génital de l'homme et de la femme, notamment grâce aux travaux conduits en France sur la cohorte de Pointe-à-Pitre et à l'expertise du CNR des arbovirus,
- des données d'épidémiologie internationale et nationale en faveur d'un risque limité de circulation du virus Zika depuis 2019,
- la relative complexité des mesures actuelles pour le virus Zika en matière d'AMP et de dons de gamètes, retardant les prises en charge des femmes et des hommes impliqués dans ces démarches,

- la disponibilité en France des tests diagnostiques susceptibles de caractériser une éventuelle infection évolutive à virus Zika,
- l'absence de risque clairement établi en AMP pour le virus de la dengue.

VI. En conséquence, le HCSP recommande une simplification des mesures préconisées antérieurement en matière d'AMP, à savoir :

1. Concernant le risque associé à une infection par le virus Zika

1.1. Pour les personnes vivant dans des zones de circulation active du virus Zika

- Une information est délivrée aux personnes engagées dans une démarche d'AMP portant notamment sur :
  - les modes de contamination par le virus Zika, en distinguant bien les voies vectorielle et sexuelle,
  - les embryo-foetopathies et autres complications pouvant survenir lors d'une infection par le virus Zika,
  - 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 nécessité de consulter un médecin en cas d'apparition de symptômes évocateurs d'infection à virus Zika.

En cas de circulation active du virus, les différentes conduites à tenir sont les suivantes :

1.1.1. Pour le don de gamètes

Pour un don d'ovocytes ou de spermatozoïdes, le don est reporté. A l'arrêt de l'épidémie ou de la circulation avérée du virus rapportée par les données de surveillance épidémiologiques nationales, le don est de nouveau possible :

- dans un délai de **2 mois suivant cet arrêt pour les ovocytes** et
- dans un délai de **6 mois suivant cet arrêt pour les spermatozoïdes**, sous réserve d'un test négatif de détection du génome viral par un test de RT-PCR sur un échantillon de sperme.

1.1.2. Pour l'AMP (voir le premier logigramme de l'annexe 3)

Pour l'homme, pratiquer une recherche du génome viral par un test de RT-PCR sur un échantillon de sperme :

- En cas de résultat négatif, la prise en charge en AMP est possible dans les conditions habituelles.
- En cas de résultat positif, un **report de la prise en charge de 3 mois** est préconisé. A l'issue de ce délai de 3 mois, la clairance virale dans le sperme du patient est à nouveau contrôlée par RT-PCR sur un échantillon de sperme. En cas de nouveau résultat positif, un nouveau report de la prise en charge de 3 mois est préconisé, et ce jusqu'à négativation de la RT-PCR.

Pour la femme, pratiquer au moment de la programmation une recherche du génome viral par RT-PCR sur le plasma et l'urine ainsi qu'une mesure des anticorps anti-Zika de classes IgM et IgG :

- En cas de résultat positif du test de RT-PCR sur au moins l'un des prélèvements (plasma et/ou urine), l'infection est confirmée et un **report de 2 mois** de la prise en charge est préconisé. A l'issue de ce délai, la prise en charge est effectuée dans les conditions habituelles.

- En cas de résultat négatif du test de RT-PCR sur les deux échantillons, la conduite à tenir est déterminée par les résultats sérologiques :
  - Sérologie Zika négative (IgM et IgG) : en l'absence d'élément évocateur d'une infection, poursuivre le parcours d'AMP avec un nouveau test de RT-PCR au plus près du début de la stimulation dans le plasma et l'urine.
  - Sérologie Zika en faveur d'une infection ancienne à flavivirus (anticorps IgM négatifs – anticorps IgG positifs) : en l'absence d'élément évocateur d'une infection récente, poursuivre le parcours d'AMP avec un nouveau test de RT-PCR au plus près du début de la stimulation dans le plasma et l'urine.
  - Sérologie Zika en faveur d'une infection récente très probable à virus Zika (anticorps IgM et IgG positifs) : report de 2 mois de la prise en charge ; à l'issue de ce délai, poursuivre le parcours d'AMP avec un nouveau test de RT-PCR au plus près du début de la stimulation dans le plasma et l'urine.
  - Sérologie Zika non conclusive (anticorps IgM positifs et anticorps IgG négatifs) : une infection Zika récente étant suspectée, effectuer une nouvelle sérologie deux semaines plus tard :
    - Si le profil est inchangé ou que la sérologie se négative complètement (IgM et IgG), les anticorps de classe IgM sont considérés comme non spécifiques et la patiente peut poursuivre son parcours d'AMP dans les conditions habituelles avec un nouveau test de RT-PCR au plus près du début de la stimulation.
    - Si les IgG anti-Zika se positivent, la suspicion d'infection récente à flavivirus est confirmée et un report de 2 mois est préconisé avant de poursuivre le parcours d'AMP avec un nouveau test de RT-PCR au plus près du début de la stimulation dans le plasma et l'urine.

Dans les deux sexes, si la prise en charge du couple est considérée comme urgente, la conduite à tenir pour la prise en charge est celle préconisée pour la préservation de la fertilité en zone à risque (voir ci-après).

1.1.3. Pour la préservation de la fertilité avec indication médicale (article L.2141-11 CSP) (voir le second logigramme de l'annexe 3)

Pour la conservation de sperme, il n'y a pas d'analyse spécifique du virus Zika à prévoir avant le recueil. Au moment du recueil pour la conservation :

- La prise en charge est possible dans les centres d'AMP autorisés pour la préservation, en respectant les consignes standard de sécurité.
- La conservation des gamètes se fait obligatoirement dans des paillettes haute sécurité.

Préalablement à l'utilisation ultérieure des paillettes, la recherche du génome viral par un test RT-PCR est effectuée sur l'une d'entre elles :

- En cas de résultat négatif, l'utilisation est possible dans les conditions habituelles.
- En cas de résultat positif, la conduite à tenir doit être décidée dans le cadre d'une discussion pluridisciplinaire associant des centres d'AMP bénéficiant d'un agrément en matière de risque viral et des virologues, en prenant notamment en compte le nombre de spermatozoïdes par paillette et le nombre de paillettes.

Pour la conservation d'ovocytes, de tissus ovariens ou de tissus testiculaires, les analyses à effectuer en amont du recueil d'ovocytes ou du prélèvement de tissus sont les mêmes que celles effectuées pour l'AMP, à savoir une recherche du génome viral par un test de RT-PCR sur le plasma et l'urine et une sérologie Zika incluant la détection des anticorps de classes IgM et IgG.

- En cas de résultat négatif pour le test de RT-PCR sur les deux échantillons OU d'anticorps de classe IgM négatifs (quel que soit le résultat des anticorps de classe IgG), la conservation est possible dans les centres d'AMP autorisés pour la préservation de la fertilité, en respectant les consignes standard de sécurité.
- En cas de résultat positif pour le test de RT-PCR dans au moins un des deux prélèvements (plasma ou urine) OU d'anticorps de classe IgM positifs (quel que soit le résultat des anticorps de classe IgG), la conservation est possible dans les centres d'AMP autorisés pour la préservation de la fertilité en respectant les consignes standard de sécurité, sous réserve de la disponibilité de paillettes haute sécurité. Dans le cas contraire, les patients sont orientés vers un centre d'AMP bénéficiant d'un agrément en matière de risque viral.
- En cas de résultats inconnus au moment de la ponction ou du prélèvement (préservation en urgence), les conditions de manipulation sont celles des échantillons positifs telles que mentionnées au paragraphe précédent.

Préalablement à l'utilisation ultérieure des paillettes, la recherche du génome viral est effectuée sur l'une d'entre elles par un test de RT-PCR :

- En cas de résultat négatif, l'utilisation est possible dans les conditions habituelles.
- En cas de résultat positif, la conduite à tenir doit être décidée dans le cadre d'une discussion pluridisciplinaire associant des centres d'AMP bénéficiant d'un agrément en matière de risque viral et des virologues, en prenant notamment en compte le nombre et le contenu des paillettes.

1.2. Pour les personnes de retour d'une zone de circulation active de virus Zika

- En amont et/ou au retour de ce voyage, une information est délivrée aux personnes engagées dans une démarche d'AMP portant notamment sur :
  - les modes de contamination par le virus Zika, en distinguant bien les voies vectorielle et sexuelle,
  - les embryo-foetopathies et autres complications pouvant survenir lors d'une infection par le virus Zika,
  - 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 nécessité de consulter un médecin en cas d'apparition de symptômes évocateurs d'infection à virus Zika.

- **En cas de voyage dans une zone de circulation active du virus Zika, les différentes conduites à tenir sont les suivantes :**

1.2.1. Pour le don de gamètes

Après la date de retour de la zone à risque, il est recommandé :

- un report du don de **6 mois** pour un don de **spermatozoïdes** et
- un report du don de **2 mois** pour un don d'**ovocytes**.

1.2.2. Pour l'AMP

Les personnes débutant leur parcours d'AMP doivent être informées qu'en cas de déplacement dans une zone à risque Zika, un report de la prise en charge est recommandé :

- **pour l'homme,** ce report est de **3 mois** après le retour de la zone à risque. A l'issue de ce délai de 3 mois, la clairance virale dans le sperme du patient est à nouveau contrôlée par RT-PCR sur un échantillon de sperme. En cas de nouveau résultat positif, un nouveau

report de la prise en charge de 3 mois est préconisé, et ce jusqu'à négativation de la RT-PCR.

- **pour la femme,** ce report est de **2 mois** après le retour de la zone à risque.

Si la prise en charge du couple est considérée comme urgente, la conduite à tenir pour la prise en charge est celle préconisée ci-dessus pour la conservation d'ovocytes, de tissus ovariens ou de tissus testiculaires en zone à risque d'infection par le virus Zika (voir § VI.1.1.3).

1.2.3. Pour la préservation de la fertilité avec indication médicale (article L.2141-11 CSP)

Pour la conservation du sperme

- **si le retour de la zone à risque date de plus de 6 mois**, la prise en charge est effectuée dans les centres d'AMP autorisés pour la préservation en respectant les consignes standard de sécurité et sans analyse supplémentaire ;
- **si le retour de zone à risque date de moins de 6 mois,** il est recommandé d'effectuer en amont du recueil une sérologie Zika avec mesure des anticorps de classes IgM et IgG (voir le premier logigramme de l'annexe 4) :
  - en cas de sérologie négative (IgM et IgG), la prise en charge est effectuée dans les conditions habituelles dans les centres d'AMP autorisés pour la préservation, en respectant les consignes standard de sécurité.
  - si la sérologie est positive pour au moins l'un des marqueurs, ou si la prise en charge est urgente et que les résultats ne sont pas disponibles au moment du prélèvement :
    - La prise en charge est possible dans les centres d'AMP autorisés pour la préservation, en respectant les consignes standard de sécurité.
    - La conservation des gamètes se fait obligatoirement dans des paillettes haute sécurité.
    - Préalablement à l'utilisation ultérieure des paillettes, la recherche du génome viral par un test RT-PCR est effectuée sur l'une d'entre elles :
      - En cas de résultat négatif, l'utilisation est possible dans les conditions habituelles.
      - En cas de résultat positif, la conduite à tenir doit être décidée dans le cadre d'une discussion pluridisciplinaire associant des centres d'AMP bénéficiant d'un agrément en matière de risque viral et des virologues, en prenant notamment en compte le nombre de spermatozoïdes par paillette et le nombre de paillettes.

Pour la conservation d'ovocytes, de tissus ovariens ou de tissus testiculaires

- **si le retour de la zone à risque date de plus de 2 mois**, la prise en charge est effectuée dans les centres d'AMP autorisés pour la préservation en respectant les consignes standard de sécurité et sans analyse supplémentaire ;
- **si le retour de la zone à risque date de moins de 2 mois** (voir le second logigramme de l'annexe 4), il est recommandé d'effectuer en amont du prélèvement une recherche du génome viral par RT-PCR sur le plasma et l'urine et une sérologie Zika incluant la détection des anticorps de classes IgM et IgG. L'algorithme de la prise en charge est le même que celui exposé au paragraphe précédent pour la conservation d'ovocytes, de tissus ovariens ou de tissus testiculaires en zone à risque d'infection par le virus Zika, y compris en cas de résultats inconnus au moment de la ponction ou du prélèvement (préservation en urgence) (voir § VI.1.1.3). Préalablement à l'utilisation ultérieure des paillettes, c'est également la même démarche, décrite dans la suite du paragraphe, qui s'applique (voir § VI.1.1.3).

2. Concernant le risque associé à une infection par le virus de la dengue

Sur la base des données de la bibliographie et des très rares cas rapportés de transmission de la dengue par voie sexuelle, il n'y a pas de recommandation particulière à envisager pour les personnes ayant recours à une AMP. En effet, aucun risque n'a été rapporté à ce jour chez des couples exposés en zone de circulation active de la dengue (Ile de La Réunion ou Antilles).

Toutefois, le HCSP encourage la mise en place d'études qui pourraient améliorer la connaissance des risques sur la transmission par voie sexuelle de la dengue et la persistance de ce virus dans le tractus génital masculin ou féminin.

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 le groupe de travail permanent Secproch du Haut Conseil de la santé publique, validé le 28 avril 2022 par le bureau du Collège du HCSP : 8 participants sur les 9 membres du bureau du Collège étaient présents, 0 conflit d'intérêt, 8 votes pour, 0 abstention, pas de vote contre.

Références

1. HCSP. Mesures de prévention des risques liés au virus SARS-CoV-2 dans le domaine de l'assistance médicale à la procréation (AMP). Haut Conseil de la Santé Publique; 2021 juill. Disponible sur: https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1077
2. HCSP. Prévention de la transmission sexuelle du virus Zika - Actualisation. Haut Conseil de la Santé Publique; 2016 juin. Disponible sur: https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=565
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Zika virus disease - Annual epidemiological report for 2019. 2021. Disponible sur: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/zika-virus-disease-annual-epidemiological-report-2019
4. Smithburn KC. Neutralizing antibodies against certain recently isolated viruses in the sera of human beings residing in East Africa. *Immunol*. 1952;69:22334.
5. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, et *al*. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Eng J Med.* 2009;360: 2536-43.
6. Musso D, Nilles EJ, Cao-Lormeau VM. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:0595-6.
7. Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus. French Polynesia. December 2013 and February 2014. *Euro Surveil.* 2014;9:20751.
8. Petersen LR, Jamieson DJ, Honein MA. Zika virus. *N Engl J Med.* 2016;375:294-5.
9. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, et *al*. Guillain-Barre syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet.* 2016;387:1531-9.
10. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika vírus outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2015;21:1005-6.
11. Faria NR, Azevedo R, Kraemer MUG, et *al*. Zika virus in the Americas: early epidemiological and genetic findings. *Science.* 2016;352:345-9.
12. Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, et *al.* Characterizing the pattern of anomalies in congenital Zika syndrome for pediatric clinicians. *JAMA Pediatr*. 2017;171:288-95.
13. Rasmussen SA, Jamieson DJ. Teratogen update: Zika virus and pregnancy. *Birth Defects Res* 2020. 112:1139-49.
14. Hoen B, Schaub B, Funk AL, Ardillon V, Boullard M, Cabié A, et al. Pregnancy Outcomes after ZIKV Infection in French Territories in the Americas. N Engl J Med. 15 mars 2018;378(11):985-94.
15. Funk AL, Hoen B, Vingdassalom I, Ryan C, Kadhel P, Schepers K, et al. Reassessment of the risk of birth defects due to Zika virus in Guadeloupe, 2016. PLoS Negl Trop Dis. 2021;15(3):e0009048.
16. Mulkey SB, Arroyave-Wessel M, Peyton C, et al. Neurodevelopmental abnormalities in children with in utero Zika virus exposure without congenital Zika syndrome. JAMA Pediatr. 2020;174:269-76.
17. Rice ME, Galang RR, Roth NM, et al. Vital signs: Zika-associated birth defects and neurodevelopmental abnormalities possibly associated with congenital Zika virus infection — U.S. Territories and Freely Associated States, 2010. Morb Mortal Wkly Rep. 2010; 67:858-67.

18. Nielsen-Saines K, Brasil P, Kerin T, Vasconcelos Z, Gabaglia CR, Damasceno L, et *al*. Delayed childhood neurodevelopment and neurosensory alterations in the second year of life in a prospective cohort of ZIKV-exposed children. *Nat Med*. 2019;25:1213-7. Disponible sur: https://www.nature.com/articles/s41591-019-0496-1

19. Bujan L. Virus Zika : tractus génital et fonction de reproduction chez l'homme et la femme. Méd Reprod. 2021;23:122-32.

20. Foy BD, Kobylinski KC. Chilson Foy JL, et al. Probable non-vector- borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. Emerg Infect Dis 2011;17:880-2.

21. Moreira J, Peixoto TM, Siqueira AM, Lamas CC. Sexually acquired Zika virus: a systematic review. Clin Microbiol Infect. 23:296-305.

22. Counotte MJ, Kim CR, Wang J, et al. Sexual transmission of Zika virus and other flaviviruses: a living systematic review. PLoS Med 2018; 15:e1002611.

23. Blitvich BJ, Magalhaes T, Laredo-Tiscareno SV, Foy BD. Sexual transmission of arboviruses: a systematic review. Viruses. 2020;12:933.

24. Turmel JM, Abgueguen P, Hubert B, et al. Late sexual transmission of Zika virus related to persistence in the semen. Lancet 2016. 387(10037):2501.

25. D'Ortenzio E, Matheron S, Yazdanpanah Y, et al. Evidence of sexual transmission of Zika virus. N Engl J Med. 2016;374:2195-8.

26. Russell K, Hills SL, Oster AM, et al. Male-to-female sexual transmission of Zika virus-United States, January-April 2016. Clin Infect Dis 2017;64:2-3.

27. Arsuaga M, Bujalance SG, Diaz-Menendez M, Vazquez A, Arribas J. Probable sexual transmission of Zika virus from a vasectomised man. Lancet Infect Dis 2016;16:1607.

28. Davidson A, Slavinski S, Komotu K, Rakeman J, Weiss D. Suspected female-to-male sexual transmission of Zika virus — New York City, 2016. *Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:716-7.

29. Deckard DT, Chung WM, Brooks JT, et *al*. Male-to-male sexual transmission of Zika virus. Texas, January 2016. *Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:372-4.

30. Rosenberg ES, Doyle K, Munoz-Jordan JL, et *al*. Prevalence and incidence of Zika virus infection among household contacts of patients with Zika virus disease. Puerto Rico. 2016-2017. *J Infect Dis* 2019;220:932-9.

31. Coelho FC, Durovni B, Saraceni V, et *al*. Higher incidence of Zika in adult women than adult men in Rio de Janeiro suggests a significant contribution of sexual transmission from men to women. *Int J Infect Dis* 2016;51:128-32.

32. Allard A, Althouse BM, Scarpino SV, Hebert-Dufresne L. Asymmetric percolation drives a double transition in sexual contact networks. *Proc Patl Acad Sci USA*. 2017;114: 8969-73.

33. Joguet G, Mansuy JM, Matusali G, et *al*. Effect of acute Zika virus infection on sperm and virus clearance in body fluids: a prospective observational study. *Lancet infect Dis.* 2017; 17:1200-8.

34. Bujan L, Mansuy JM, Hamdi S, Pasquier C, Joguet G. One year after acute Zika virus infection in men. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:25-6.

35. Petridou C, Bonsall D, Ahmed A, et *al.* Prolonged Zika virus RNA detection in semen of immunosuppressed patient. *Emerg Infect Dis* 2019;25:1590-600.

36. Froeschl G, Huber K, Sonnenburg F, et *al.* Long-term kinetics of Zika virus RNA and antibodies in body fluids of a vasectomized traveller returning from Martinique: a case report. *BMC Infect Dis.* 2017;17:55.

37. Huits R, De Smet B, Arien KK, Van Esbroeck M, et *al*. Zika virus in semen: a prospective cohort study of symptomatic travellers returning to Belgium. B*ull World Health Organ* 2017;95:802-9.

38. Campos-Azevedo R, Cardoso MCA, Ayres-Caldas L, et *al*. The impact of Zika vírus infection on human semen: a case study. *Future Virol* 2020;15:5-12.

39. Avelino-Silva VI, Alvarenga C, Abreu C, et *al*. Potential effect of Zika virus infection on human male fertility? Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2018;60:e64.

40. Mansuy JM, Suberbielle E, Chapuy-Regaud S, et *al*. Zika virus in semen and spermatozoa. *Lancet Inlect Dis* 2016;16:1106-7.

41. Bagasra O, Addanki KC, Goodwin GR, Hughes BW, Pandey P, McLean E. Cellular targets and receptor of sexual transmission of Zika virus. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2017; 25:679-86.

42. Mahe D, Bourgeau S, Frouard J, et *al*. Long-term Zika virus infection of non-sperm cells in semen. *Lancet Inlect Dis* 2020;20:1371.

43. Cassuto NG, Marras G, Jacumo V, Bouret D. Persistence of Zika virus in gradient sperm preparation. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2018;47:211-2.

44. Prisant N, Bujan L, Benichou H, et *al*. Zika virus in the female genital tract. *Lancet Infect Dis* 2016;16:1000-1.

45. Sanchez-Montalva A, Pou D, Sulleiro E, et *al*. Zika vírus dynamics in body fluids and risk of sexual transmission in a non-endemic area. *Trop Med Int Health*. 2018;23:92-100.

46. Reyes Y, Bowman NM, Becker-Dreps S, et *al.* Prolonged shedding of Zika virus RNA in vaginal secretions, Nicaragua. *Emerg Infect Dis* 2019;25:808-10.

47. Penot P, Brichler S, Guilleminot J, et *al*. Infectious Zika virus in vaginal secretions from an HIV-infected woman, France, August 2016. Euro Surveill. 22:30444.

48. Filho EA, Facio CL, Machado-Paula LA, et *al*. Case report of Zika virus during controlled ovarian hyperstimulation: results from follicular fluid, cumulus cells and oocytes. *BRA Assist Reprod.* 2019;23:172-4.

49. Prisant N, Joguet G, Herrmann-Stock C, et *al*. Upper and lower genital tract Zika virus screening in a large cohort of reproductive-age women during the Americas epidemic. *Reprod Biomed Online.* 2019;39:624-32.

50. Dejucq N, Jegou B. Viruses in the mammalian male genital tract and their effects on the reproductive system. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2001;65:208-31.

51. Salam AP, Horby PW. The breadth of viruses in human semen. *Emerg Infect Dis*. 2017; 23:1922-4.

52. Le Tortorec A, Matusali G, Mahé D, Aubry F, Mazaud-Guittot S, Houzet L, et *al*. From ancient to emerging infections: the odyssey of viruses in the male genital tract. *Physiol Rev.* 2020; 100:1349-1414.

53. Morelli F, Souza RP, Cruz TED, et *al.* Zika virus infection in the genital tract of non-pregnant females: a systematic review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2020;62:e16.

54. Lee C, Lee H. Probable female to male sexual transmission of dengue virus infection. I*nfect Dis*.2019;51:150-2.

55. Liew CH. The first case of sexual transmission of dengue in Spain. *J Travel Med*. 2020;12:27.

56. Iannetta M, Lalle E, Musso M, Carletti F, Scorzolini L, D'Abramo A, et al. Persistent detection of dengue virus RNA in vaginal secretion of a woman returning from Sri Lanka to Italy, April 2017. *Euro Surveill.* 2017;22.

57. Lalle E, Colavita F, Iannetta M, Tekle SG, Carletti F, Scorzolini L, et al. Prolonged detection of dengue virus RNA in the semen of a man returning from Thailand to Italy, January 2018. Euro Surveill. 2018;23.

58. Wilder-Smith A. Can dengue virus be sexually transmitted? J Travel Med. 2019;26:tay157.

59. Molton JS, Low I, Choy MMJ, Aw PPK, Hibberd ML, Tambyah PA, et al. Dengue virus not detected in human semen. J Travel Med. 2018;25:tay023.

60. WHO. Zika Epidemiology Update 2019. Disponible sur: https://www.who.int/docs/default-source/documents/emergencies/zika/zika-epidemiology-update-july-2019.pdf?sfvrsn=14a1b3a7_2

61. Gutiérrez LA, https://www.facebook.com/pahowho. PAHO/WHO Data - Weekly Report Pan American Health Organization / World Health Organization. 2019. Disponible sur: https://www3.paho.org/data/index.php/en/mnu-topics/zika/524-zika-weekly-en.html

62. CDC. Zika Travel Information | Travelers' Health | CDC. Disponible sur: https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/zika-information

63. FDA. Information for Blood Establishments regarding FDA's determination that Zika Virus is no Longer a Relevant Transfusion-Transmitted Infection. 2021. Disponible sur: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/blood-blood-products/information-blood-establishments-regarding-fdas-determination-zika-virus-no-longer-relevant

64. ECDC. Weekly threats reports (CDTR). European Centre for Disease Prevention and Control. Disponible sur: https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/threats-and-outbreaks/weekly-threats-reports-cdtr

65. Adam A, Jassoy C. Epidemiology and laboratory diagnostics of dengue, yellow fever, Zika, and chikungunya virus infections in Africa. Pathogens. 2021;10(10):1324.

66. ECDC. Zika virus disease - Annual Epidemiological Report for 2019. European Centre for Disease Prevention and Control. 2021. Disponible sur: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/zika-virus-disease-annual-epidemiological-report-2019

67. Santé publique France. Première transmission vectorielle du virus Zika en Europe : enquête de séroprévalence pour étudier l'étendue de l'émergence dans le Var en novembre 2019. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/zika/documents/article/premiere-transmission-vectorielle-du-virus-zika-en-europe-enquete-de-seroprevalence-pour-etudier-l-etendue-de-l-emergence-dans-le-var-en-novembre

68. Giron S, Franke F, Decoppet A, Cadiou B, Travaglini T, Thirion L, et al. Vector-borne transmission of Zika virus in Europe, southern France, August 2019. Euro Surveill. 2019; 24(45).

69. Santé publique France. Surveillance de la dengue aux Antilles. Point au 9 septembre 2021. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/regions/antilles/documents/bulletin-regional/2021/surveillance-de-la-dengue-aux-antilles.-point-au-9-septembre-2021

70. Santé publique France. Dengue à La Réunion. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/426167/3423537

71. Santé publique France. Epidémiologie régionale de la dengue à La Réunion. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/396241/3287758

72. Agence de la Biomédecine. 2018-003_reco_amp_et_zika_v5_09-02-2018_.pdf. 2018. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/2018-003_reco_amp_et_zika_v5_09-02-2018_.pdf

73. ECDC. Zika virus transmission worldwide. European Centre for Disease Prevention and Control. 2019. Disponible sur: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/zika-virus-transmission-worldwide

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 parait 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, Hôpital Estaing, Clermont Ferrand

Louis BUJAN, Hôpital Paule De Viguier, Toulouse

Christian CHIDIAC, HCSP, CSMIME

Sylvie EPELBOIN, Hôpital Bichat

Gilda GRARD, CNR des arbovirus, Marseille

Catherine METZLER-GUILLEMAIN, Hôpital La Conception, Marseille

Bruno POZZETTO, HCSP, CSMIME, pilote

Membres de droit

Claire DEVIENNE, Agence de la biomédecine (ABM)

Stéphanie DIETERLE, ABM

Pierre GALLIAN, Etablissement Français du Sang (EFS)

Sophie LUCAS-SAMUEL, ABM

Marie-Claire PATY, Santé publique France

Représentants d'associations de patients

Bernard CLERO, RENALOO

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

Secrétariat général du HCSP

Marc DURAND

Aminata SARR

Annexe 3 : Modalités de prise en charge en AMP et préservation de fertilité, pour les personnes vivant dans une zone de circulation active du virus Zika.

Premier logigramme : AMP incluant la préservation au titre de l'article L.2141-12

<table>
<tr><th colspan="2">Homme*</th></tr>
<tr><td colspan="2">RT-PCR sur échantillon de sperme</td></tr>
<tr><td>RT-PCR négative</td><td>RT-PCR positive</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Prise en charge en AMP possible dans les conditions habituelles</td><td>Report de prise en charge de 3 mois</td></tr>
<tr><td>Puis RT-PCR sur échantillon de sperme (si le test est encore positif, nouveau report de 3 mois, et ce jusqu'à négativation de la RT-PCR)</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="6">Femme*</th></tr>
<tr><td colspan="6">RT-PCR sur plasma et urine et sérologie Zika IgM et IgG
au moment de la programmation</td></tr>
<tr><td colspan="5">RT-PCR négative sur les deux échantillons</td><td>RT-PCR positive sur l'un des 2 prélèvements</td></tr>
<tr><td>IgM -
IgG -</td><td>IgM-
IgG +
Infection ancienne à flavivirus</td><td>IgM+
IgG +
Infection récente probable à virus Zika</td><td colspan="2">IgM+
IgG –
Sérologie non conclusive
Infection récente à virus Zika suspectée</td><td rowspan="4">Report de prise en charge de 2 mois puis prise en charge en AMP possible dans les conditions habituelles</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="3">En l'absence d'élément évocateur d'infection poursuivre parcours avec RT-PCR sur plasma et urine au plus près du début de la stimulation</td><td rowspan="3">Report de prise en charge de 2 mois
Puis reprendre parcours avec RT-PCR sur plasma et urine au plus près du début de la stimulation</td><td colspan="2">Refaire sérologie 2 semaines + tard</td></tr>
<tr><td>Si IgM -/IgM+
IgG -</td><td>Si IgG +</td></tr>
<tr><td>Poursuivre parcours avec RT-PCR sur plasma et urine au plus près du début de la stimulation</td><td>Report de prise en charge de 2 mois
Puis reprendre parcours avec RT-PCR sur plasma et urine au plus près du début de la stimulation</td></tr>
</table>

*Pour les deux sexes, si la prise en charge est considérée comme urgente, la conduite à tenir est celle préconisée pour la préservation de la fertilité en zone à risque (voir le second logigramme page 25)

Second logigramme : Préservation de fertilité avec indication médicale

SPERMATOZOÏDES	
Pas d'analyse au moment du recueil	
Prise en charge possible dans centres AMP autorisés pour la préservation Conservation obligatoire en **paillettes haute sécurité**	
Avant l'utilisation, RT-PCR Zika sur paillettes	
Négatif	**Positif**
Utilisation dans les conditions habituelles	La conduite à tenir doit être décidée dans le cadre d'une discussion pluridisciplinaire associant des centres d'AMP bénéficiant d'un agrément en matière de risque viral et des virologues, en prenant notamment en compte le nombre de spermatozoïdes par paillette et le nombre de paillettes

OVOCYTES, TISSUS OVARIENS, TISSUS TESTICULAIRES			
RT-PCR sur plasma et urine et sérologie Zika IgM et IgG			
RT-PCR négative et quels que soient les résultats IgG	**RT-PCR négative et quels que soient les résultats IgG**	**RT-PCR positive et quels que soient les résultats de la sérologie**	**Résultats inconnus au moment de la ponction ou du prélèvement**
IgM -	**IgM +**		
Conservation possible dans centres AMP autorisés pour la préservation	Conservation possible dans les centres d'AMP autorisés pour la préservation de la fertilité en respectant les consignes standard de sécurité, sous réserve de la disponibilité de **paillettes haute sécurité**		
	Si absence de paillettes haute sécurité, les patients sont orientés vers un centre d'AMP bénéficiant d'un agrément en matière de risque viral		
Avant l'utilisation, RT-PCR sur paillettes concernées			
Négatif	**Positif**		
Utilisation possible dans les conditions habituelles	La conduite à tenir doit être décidée dans le cadre d'une discussion pluridisciplinaire associant des centres d'AMP bénéficiant d'un agrément en matière de risque viral et des virologues, en prenant notamment en compte le nombre et le contenu des paillettes		

Annexe 4 : Modalités de prise en charge en AMP et préservation de fertilité, pour les personnes de retour d'une zone de circulation active du virus Zika.

Premier logigramme : Préservation de fertilité avec indication médicale en cas de retour de moins de 6 mois

<table>
<tr><th colspan="2">SPERMATOZOIDES</th></tr>
<tr><td colspan="2">Sérologie Zika IgM et IgG</td></tr>
<tr><th>Négatif (IgM et IgG)</th><th>Positif (IgM ou IgG)</th></tr>
<tr><td>Conservation possible dans centres AMP autorisés pour la préservation</td><td>Conservation possible dans centres AMP autorisés pour la préservation
Conservation des gamètes obligatoire dans des paillettes haute sécurité</td></tr>
<tr><td colspan="2">Avant l'utilisation, RT-PCR Zika sur paillettes</td></tr>
<tr><th>Négatif</th><th>Positif</th></tr>
<tr><td>Utilisation possible dans les conditions habituelles</td><td>La conduite à tenir doit être décidée dans le cadre d'une discussion pluridisciplinaire associant des centres d'AMP bénéficiant d'un agrément en matière de risque viral et des virologues, en prenant notamment en compte le nombre de spermatozoïdes par paillette et le nombre de paillettes</td></tr>
</table>

Second logigramme : Préservation de fertilité avec indication médicale en cas de retour de moins de 2 mois

<table>
<tr><th colspan="4">OVOCYTES, TISSUS OVARIENS, TISSUS TESTICULAIRES</th></tr>
<tr><th colspan="4">RT-PCR sur plasma et urine et sérologie Zika IgM et IgG</th></tr>
<tr><th>RT-PCR négative, quels que soient les résultats IgG</th><th>RT-PCR négative, quels que soient les résultats IgG</th><th rowspan="2">RT-PCR positive, quels que soient les résultats sérologiques</th><th rowspan="2">Résultats inconnus</th></tr>
<tr><th>IgM -</th><th>IgM +</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Conservation possible en centre autorisé pour la préservation</td><td colspan="3">Conservation possible dans les centres d'AMP autorisés pour la préservation de la fertilité en respectant les consignes standard de sécurité, sous réserve de la disponibilité de paillettes haute sécurité</td></tr>
<tr><td colspan="3">Si absence de paillettes haute sécurité, les patients sont orientés vers un centre d'AMP bénéficiant d'un agrément en matière de risque viral</td></tr>
<tr><th colspan="4">Avant l'utilisation, RT-PCR sur paillettes concernées</th></tr>
<tr><th>Négatif</th><th colspan="3">Positif</th></tr>
<tr><td>Utilisation dans les conditions habituelles</td><td colspan="3">La conduite à tenir doit être décidée dans le cadre d'une discussion pluridisciplinaire associant des centres d'AMP bénéficiant d'un agrément en matière de risque viral et des virologues, en prenant notamment en compte le nombre et le contenu des paillettes.</td></tr>
</table>

Avis produit le

Le 28 avril 2022

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr