



LIVRE BLANC

SARS-COV-2 : **QUELS IMPACTS SUR LA** **MÉDECINE DE REPRODUCTION ?**

INFORMATIONS À DESTINATION DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ



Sous la direction de Dr Kazdar Nadia.

Unilabs tient à remercier chaleureusement
les rédacteurs de ce Livre Blanc
pour le remarquable travail de rédaction
et de revue de la littérature scientifique:

Le Dr Kazdar Nadia,
Dr Ami Olivier,
Dr Douard Stéphane
et Dr Windal Victoria

CHIFFRES CLÉS

MÉDECINE REPRODUCTIVE POUR UNILABS FRANCE

5 CENTRES
AGRÉÉS

UNILABS EYLAU
UNILABS BIOPATH
UNILABS DYNABIO
UNILABS CÉDIBIO
UNILABS FORTEBIO

4 000

FIV / AN

6 000

TRANSFERTS / AN

7 200

IU / AN

20 000

SPERMOGRAMMES / AN

CHIFFRES CLÉS

GÉNÉTIQUE ET DIAGNOSTIQUE PRÉNATAL

3 CENTRES
AGRÉÉS

UNILABS EYLAU
UNILABS FORTEBIO
UNILABS BIOLAB

2 200
CARYOTYPES / AN

4 000
DPNI / AN

40 000
T21 / AN

Introduction

Un nouveau coronavirus, apparu en Chine en fin d'année 2019 se diffuse désormais sur quasiment toute la planète.

Nous savons à quel point cette épidémie est une épreuve pour vous qui prenez en charge des patient(e)s. Cette épreuve est rendue encore plus difficile car nous combattons une maladie que nous connaissons peu. Chez Unilabs, nous nous sentons profondément investis d'une mission : apporter notre contribution pour sortir de cette crise sanitaire.

Depuis le début de l'épidémie, nous nous sommes réorganisés pour maintenir nos services avec le niveau maximum de sécurité pour tous, à toutes les étapes des examens de biologie médicale.

Toutes les équipes d'Unilabs, sont engagées dans la lutte contre le SARS-CoV-2 en mettant à la disposition des patients des tests virologiques et sérologiques.

5 000
COUPLES
CHAQUE ANNÉE

Grâce à notre organisation, les laboratoires Unilabs accompagnent plus de 5000 couples chaque année dans leur projet de parentalité. Depuis juin 2020, la propagation de la maladie semble ralentir dans de nombreux pays et nous avons donc décidé de reprendre nos activités.

Cela nous a conduit à vous proposer un résumé des connaissances actuelles sur l'impact du SARS-CoV-2 sur la fertilité et la grossesse.

Il est important de rappeler que la situation est actuellement très évolutive et que les données renseignées sur ce document sont amenées à évoluer.

Ce virus, appelé SARS-CoV-2, pour « Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 » est responsable de la maladie appelée Covid-19 (Coronavirus Disease 2019). Il s'agit d'un virus appartenant au groupe coronavirus, connu pour être responsable de maladies chez les mammifères ^[1].

Il s'agit d'un virus enveloppé avec un génome à ARN de sens positif et une nucléocapside de symétrie hélicoïdale ^[2].

La fixation de ce virus implique la reconnaissance de sa protéine S1 par les récepteurs présents dans les tissus, incluant l'enzyme de conversion de l'angiotensine II ACE2 (Angiotensine Converting Enzyme ^[3]. Cela conditionne l'étendue des espèces de mammifères pouvant être des hôtes intermédiaires.

Bien que le SARS-CoV-2 soit similaire à un virus détecté chez la chauve-souris, l'animal responsable de la transmission à l'homme n'est pas encore connu avec certitude. Plusieurs publications suggèrent que le pangolin, mammifère consommé dans le sud de la Chine, serait l'un des hôtes intermédiaires entre la chauve-souris et l'homme ^[4], mais pas forcément lié à l'émergence de la maladie chez l'homme.

D'autres infections causées par des coronavirus sont assez bien documentées au niveau de leur impact sur la fertilité et la grossesse. Certains coronavirus sont responsables de syndromes respiratoires plus sévères comme le syndrome respiratoire du Moyen Orient (MERS-CoV) ou le syndrome respiratoire aiguë sévère (SARS-CoV). Les analyses de génomique comparative ont montré que le SARS-CoV-2 présentait de fortes similitudes avec le SARS-CoV [5].

“ Des symptômes modérés dans 80% des cas, sévères dans environ 15% des cas et critiques dans 5% des cas

C'est la raison pour laquelle nous nous sommes intéressés à l'impact de ces 2 virus sur les femmes enceintes pour un peu mieux comprendre l'impact du SARS-CoV-2.

L'infection par Covid-19 provoque dans la population générale des symptômes modérés dans 80% des cas, sévères dans environ 15% des cas et critiques dans 5% des cas [6]. Ces pourcentages sont assez similaires chez les femmes enceintes [7].

Il est important d'avoir à l'esprit que la complication principale de l'infection par les coronavirus, à savoir les pneumopathies, est en général la principale cause non obstétricale de morbi-mortalité chez les femmes enceintes [8].

Les femmes enceintes sont considérées comme une population à risque nécessitant une attention particulière pour la prévention, le diagnostic et la prise en charge.

PARTIE 1: **IMPACT DU VIRUS SUR LA GROSSESSE**

p. 6

- 1 **FEMMES ENCEINTES** ET RISQUES
- 2 LES PRINCIPAUX **SYMPTÔMES À SURVEILLER** CHEZ LA FEMME ENCEINTE
- 3 **TRANSMISSION** AU NOUVEAU-NÉ
- 4 **RISQUES** POUR LE NOUVEAU-NÉ
- 5 SYNTHÈSE DES **CONDUITES ET PRÉCONISATIONS**
- 6 **CONCLUSION**

PARTIE 2: **IMPACT DU VIRUS SUR LA FERTILITÉ**

p. 20

- 1 ETAT DES CONNAISSANCES SUR **LA FERTILITÉ MASCULINE**
- 2 ETATS DES CONNAISSANCES SUR **LA FERTILITÉ FÉMININE**
- 3 **RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES** POUR LA REPRISE DES TRAITEMENTS D'ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION
- 4 **RECOMMANDATIONS ET PRÉCAUTIONS NATIONALES** POUR LA REPRISE DES TRAITEMENTS D'ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION

BIBLIOGRAPHIE

p. 29

PARTIE 1: IMPACT DU VIRUS SUR LA GROSSESSE

Dans la majorité des cas, les symptômes sont bénins (fièvre, toux, myalgies) mais peuvent être également à l'origine de complications pulmonaires graves et parfois de décès.

La femme enceinte et les nouveau-nés sont bien sûr concernés par ces risques.

La revue bibliographique actuelle est limitée, avec des séries de faible cohorte et mérite d'être poursuivie.

LES RISQUES LIÉS AU SARS-COV-2 CHEZ LA FEMME ENCEINTE

La grossesse représente habituellement une période plus à risque de complications lors d'infections virales respiratoires.

Cela s'explique par les changements physiologiques, à la fois cardiovasculaires et pulmonaires mais également immunologiques inhérents à la grossesse ^[9].

La grossesse implique en effet d'une part une augmentation du débit cardiaque, de la captation d'oxygène par minute et de la fréquence respiratoire avec une réduction de la capacité respiratoire. D'autre part, elle a pour conséquence le développement d'une adaptation du système immunitaire ^[10].

Une étude comparative sur le virus influenza a démontré une augmentation de la morbi-mortalité maternelle chez les femmes enceintes en comparaison avec les femmes non enceintes ^[11]. Les risques obstétricaux sont également plus élevés en cas de pneumopathies. Ces risques sont notamment les ruptures prématurées des membranes, les morts foétales in utero, les retards de croissance ^[12]^[13].

Les publications sur des infections provoquées par des coronavirus, ayant des similitudes avec le SARS-CoV-2 comme le SARS-CoV ou le MERS, ont démontré une mortalité maternelle assez élevée accompagnée d'une augmentation du taux de fausses couches et d'un retard de croissance chez certains nouveau-nés à la naissance ^[14].

Bien que ces 2 virus aient entraîné des issues obstétricales défavorables, les données sur le SARS-CoV-2 sont assez rassurantes sur la morbi-mortalité materno-fœtale. Les publications demeurent toutefois peu nombreuses ^[15].

Les caractéristiques cliniques et l'évolution des femmes enceintes infectées semblent assez similaires aux cas de femmes infectées non enceintes ^{[16][17]}. Les femmes enceintes ne présentent pas de haut risque de développer des formes graves de la maladie ^[18].

Plusieurs études ^{[13][15][19][20][21]} décrivant l'impact du SARS-CoV-2 sur les grossesses, ont montré des pathologies associées à des formes graves d'infection chez quelques femmes (Cholécystite, placenta prævia, Hypothyroïdie, Placenta accreta, Diabète gestationnel, prééclampsie etc.). Aucun décès maternel n'a cependant été rapporté. Le CNGOF (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français) a d'ailleurs établi une liste de comorbidités qui entrent en compte dans le choix des critères d'hospitalisation ^[22].

Toutefois, ces études, bien que rassurantes, ont tout de même rapporté **des cas de ventilation mécanique chez des femmes enceintes à 30 et 34 semaines d'aménorrhée (SA) ayant nécessité des césariennes** ^[18].

Ce mode d'accouchement a souvent été rapporté chez les femmes enceintes infectées, dont certaines sans comorbidité ^[13]. Il est d'ailleurs également observé que la maladie peut progresser de manière plus rapide et plus sévère chez les femmes enceintes.

Il est également important de prendre en compte que l'infection au SARS-CoV-2 pourrait être responsable de thrombophilie dans la population générale. Ce risque est naturellement majoré chez les femmes enceintes infectées ^[23].

A ce propos, des recommandations sur la gestion du risque thromboembolique dans le contexte de SARS-CoV-2 ont été également établies ^[22].

La majorité des publications rapporte des données chez des femmes au 3^{ème} trimestre de grossesse. Une étude récente ^[25] a rapporté un cas de fausse couche tardive chez une patiente de 28 ans qui a présenté au cours de son 2^{ème} trimestre de grossesse une infection au SARS-CoV-2.

La recherche de virus dans le placenta s'est révélée positive et l'analyse histologique a démontré des signes d'inflammation. Toutefois, il s'agit d'un cas pour lequel les autres causes de fausses couches ne doivent pas être écartées.

Le CRAT (Centre de référence sur les agents tératogènes) a également apporté des données sur les infections survenues aux 1^{er} et 2^{ème} trimestres qui font état de 2 fausses couches précoces (une à 5 SA et une autre à 8 SA). Deux morts foétales in utero ont également été rapportées, à 24 et 26 SA ^[26].

Une étude récente, multicentrique menée du 5 mars 2020 au 20 avril 2020 s'est focalisée sur l'évolution des formes sévères et critiques chez les femmes enceintes ^[17] et a tenté de mettre en évidence des scores pronostics d'évolution de la maladie. Dans la cohorte de patientes enceintes avec des formes sévères ou critiques, l'admission à l'hôpital s'est faite au 7^{ème}

jour de la maladie avec une intubation, pour les patientes pour lesquelles ce fut nécessaire, au 9^{ème} jour. Le pic de sévérité de la maladie, jugé par une plus forte consommation d'oxygène pour les cas non-intubés, a été le jour 9. 50% des femmes ont accouché pendant leur hospitalisation. 90% des patientes présentant une forme critique ont accouché par césarienne.

“ Les conséquences de l'infection par le SARS-CoV-2 pour les grossesses et les enfants à naître sont incertaines

La prématurité a été plus importante pour les cas critiques (en moyenne 32 Semaines d'aménorrhée). Cette étude récente confirme les données rassurantes des publications antérieures.

Les conséquences de l'infection par le SARS-CoV-2 pour les grossesses et les enfants à naître sont incertaines, bien que rassurantes si on se réfère à la plupart des données publiées. Cependant il convient à tous de redoubler de vigilance car nous ne disposons pas d'un recul suffisant ^[27].

Une étude récente rapporte notamment un cas de cardiomyopathie lors d'une infection par le SARS-CoV-2 ^[28].

LES PRINCIPAUX SYMPTÔMES À SURVEILLER CHEZ LA FEMME ENCEINTE

La revue de la littérature semble montrer que les symptômes sont identiques à ceux de la population générale, à savoir des légers symptômes de rhinite ou un syndrome grippal léger ou modéré.

Ces symptômes peuvent s'associer à une toux, une fièvre et une dyspnée^[20]. Mais, étant donné que les femmes enceintes sont considérées à risque, comme évoqué précédemment, ces femmes peuvent également développer des symptômes plus graves tels qu'un syndrome de détresse respiratoire aigüe^[18].

UN TEST DIAGNOSTIQUE PAR
RT-PCR
DOIT ÊTRE PRATIQUÉ

Chez toutes les patientes pour lesquelles on suspecte une infection par le SARS-CoV-2, un test diagnostic par RT-PCR doit être pratiqué. Il est important de prendre en compte la présence de comorbidités. Une surveillance des constantes (notamment la fréquence respiratoire et la saturation en oxygène) et de l'évolution des symptômes est important.

De la même façon, une surveillance régulière de la croissance fœtale et du rythme cardiaque fœtal doit être réalisée ^[29].

L'étude multicentrique, évoquée plus haut a tenté de mettre en évidence des marqueurs biologiques pronostics d'évolution de la maladie vers une forme critique ^[17]. Ces marqueurs incluent la surveillance des taux d'interleukine 6, de la ferritine, des produits de dégradation de la fibrine, des plaquettes, de la procalcitonine et de la troponine. Toutefois il est important de considérer les modifications physiologiques des seuils de ces marqueurs au cours de la grossesse.

“ Surveillance des taux d'interleukine 6, de la ferritine, des produits de dégradation de la fibrine, des plaquettes, de la procalcitonine et de la troponine

LA TRANSMISSION DU VIRUS AU NOUVEAU-NÉ

Ce sujet est d'autant plus pertinent que les transmissions verticales d'infections virales récentes comme le virus du Zika, le virus Ebola et le virus Marbug ont menacé la morbidité et la mortalité materno-foétale.

La tératogénicité est la complication la plus sérieuse des maladies infectieuses pendant la grossesse, notamment par les agents TORCH Toxoplasmose, Other, Rubéole, Cytomégalovirus, Herpes et également le Zika et Ebola ^[30] ^[31].

Comme expliqué ci-dessus, pour pénétrer dans une cellule et donc l'infecter, le SARS-CoV-2 doit se fixer sur une protéine associée à l'enzyme de conversion de l'Angiotensine II ou ACE2. Seules les cellules l'exprimant peuvent être infectées. On retrouve ACE2 sur les cellules placentaires selon une analyse par GeneCards, ce qui n'écarte pas théoriquement une possible transmission du virus au placenta ^[32].

Récemment, une potentielle transmission via le placenta a été rapportée, décrivant une infection précoce retrouvée chez des nourrissons dont les écouvillonnages nasopharyngé et anal étaient positifs au SARS-CoV-2 au 2^{ème} jour et 4^{ème} jour de vie. De plus, **la positivité des sérologies en Ig M et**

Ig G chez un nouveau-né dont la mère était infectée par la SARS-CoV-2 peut refléter l'infection via le placenta. Cependant, ceci reste hypothétique du fait que le cas décrit est unique, que l'écouvillonnage nasopharyngé chez le nouveau-né s'est révélé négatif, et qu'aucun test RT PCR sur le placenta n'a été réalisé [33] [34].

Actuellement, aucune preuve d'infection materno-fœtale par le SARS-CoV-2 n'a été rapportée. [16] [35] [36] [37] [38]. De la même manière il n'y a eu aucun cas confirmé de transmission intra-utérine pour les virus apparentés aux SARS-CoV-2 à savoir les SARS CoV et MERS. [39] [40] [41] [42] [43]

L'ENZYME TMPRSS2

Dans la majorité des publications, ce risque de transmission materno-fœtale a été évalué en analysant par RT PCR, des échantillons de liquide amniotique, du sang de cordon, et quelques prélèvements rhino-pharyngés. Les prélèvements réalisés se sont tous révélés négatifs [16] [33] [34] [35] [36]. De la même manière, la plupart des analyses par PCR de placenta n'ont pas démontré la présence du virus [15] sauf pour le cas isolé de l'équipe de Lausanne [25].

Comment expliquer que cette infection du fœtus soit alors aussi rare ? Il faut cette fois s'intéresser à une seconde protéine, l'enzyme TMPRSS2. Cette dernière permet la fusion de l'enveloppe virale du SARS-CoV-2 et de la membrane cellulaire, après fixation à ACE2. L'infection nécessite donc la présence de ces deux protéines [44].

Même si aucune preuve de transmission materno-foétale intra-utérine n'a été démontrée, certains cas de transmission par voie aérienne, ou per partum ont cependant été rapportés ^{[45] [46] [47]}. Les hypothèses émises sont le passage du virus dans les sécrétions maternelles ou via l'allaitement, mais restent peu probables ^[18]. Une autre hypothèse est la transmission du virus via l'inhalation de gouttelettes respiratoires de personnes contaminées ^[41].

Il n'y a donc pas de preuve à l'heure actuelle d'un éventuel risque tératogène.

La possibilité d'une transmission verticale du SARS-CoV-2 est basse ^[16] mais ne peut pas être écartée ^[19]. Une vigilance doit être portée sur les risques de transmission en post partum par contact étroit ^{[15] [45] [47]}.

La transmission postnatale par les parents ou les autres adultes est donc possible. Des mesures d'hygiène strictes sont donc recommandées pour protéger le nouveau-né.

LES RISQUES LIÉS AU VIRUS POUR LE NOUVEAU-NÉ

Dans les publications analysées, environ la moitié des patientes infectées ont eu un accouchement par césarienne ^{[15] [20] [48]}.

La plupart des publications ont décrit des scores d'Apgar à 1 et 5 minutes très satisfaisants, avec des tests PCR réalisés chez le nouveau-né tous négatifs. Cette négativité a également été démontrée dans le liquide amniotique, le lait maternel, et le sang de cordon ^{[15] [34] [48]}.

Toutefois, des cas de détresse foétale intra utérine, de prématurité et de rupture prématurée des membranes ont été décrits ^{[18] [19]}.

L'étude ^[15] qui a décrit 9 cas de patientes enceintes infectées n'a pas rapporté d'anomalie particulière hormis un seul retard de croissance.

“ scores d'Apgar à 1 et 5 minutes très satisfaisants

Tous les bébés sont nés après 36 semaines d'aménorrhée et étaient en bonne santé. Une conclusion similaire a également été rapportée par une autre étude ^[21] chez 16 femmes enceintes infectées avec la plupart des enfants nés en bonne santé hormis des cas d'infections pulmonaires bactériennes résolutives.

Néanmoins, une étude ^[48] sur 9 femmes enceintes rapporte plusieurs complications néonatales, notamment avec la présence d'anomalies à l'imagerie chez la plupart des nouveau-nés et un cas de mort néonatale au 9^{ème} jour par défaillance multiviscérale. La plus grande morbidité dans cette série est probablement due à la grande prématurité.

La prématurité semble être très présente dans les issues d'accouchement des femmes infectées. Cette prématurité peut être liée à l'hypoxie fœtale entraîné par l'hypoxie maternelle ou induite par les césariennes réalisées en urgence.

SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS

Plusieurs recommandations de prise en charge des femmes infectées par le SARS-CoV-2 ont été émises.

Le *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*, recommande entre autre que l'indication de césarienne reste obstétricale et ne recommande pas la séparation à la naissance des femmes infectées par le SARS-CoV-2 avec leurs nouveau-nés. Cette recommandation n'a pas été reprise par les recommandations chinoises qui préconisent le contraire. Ces mêmes recommandations chinoises recommandent également de couper le cordon rapidement, à l'inverse du RCOG^[49].

Des recommandations sur la prise en charge des femmes infectées par la Covid-19 ont été émises par le CNGOF^[50].

Les idées générales sont que les autres causes de fièvres doivent être éliminées. **Toute patiente « cas possible » doit être prélevée pour une RT PCR.**

Les critères d'hospitalisation conventionnelle sont une **pneumopathie aigüe communautaire hypoxémiante oxygéo requérante** (saturation en O₂ inférieure à 98% et fréquence respiratoire supérieur à 22 par minute en air ambiant) ou **une insuffisance rénale aigüe basse avec comorbidités.**

Les critères d'hospitalisation en réanimation sont une pneumopathie aigüe communautaire hypoxémiante oxygéo requérante avec comorbidités ou une pression artérielle en PaO₂ inférieure ou égale à 70 mm Hg.

CONCLUSION

Un faible nombre de femmes infectées enceintes ont présenté une forme sévère de la maladie avec, pour un petit nombre de cas la nécessité d'une ECMO (oxygénation par membrane extracorporelle).

Mais en comparaison avec le SARS et le MERS, le SARS-CoV-2 apparaît moins létal, conclusion limitée par les faibles cohortes de cas disponibles. Aucune transmission verticale sur l'ensemble des coronavirus n'a été rapportée.

Toutefois la survenue de toute fièvre prolongée pendant la grossesse, en dehors du SARS-CoV-2 peut avoir un impact sur l'évolution de la grossesse et sur la santé du fœtus. De la même façon, le déclenchement de l'accouchement peut être nécessaire dans les cas de formes critiques de la maladie.

Un défi actuel serait **la mise en place d'un score clinico-biologique de prédiction des femmes enceintes infectées qui pourraient développer une forme critique de la maladie**. Cela servirait à guider la prise en charge et le moment optimal de l'accouchement.

Bien que l'ensemble de la revue de la littérature semble rassurant, il convient d'être attentif à cette population à risque et d'entreprendre une surveillance rapprochée des enfants nés de femmes infectées au cours de leur grossesse.

PARTIE 2:

IMPACT DU VIRUS SUR LA FERTILITÉ

ETAT DES CONNAISSANCES SUR LA FERTILITÉ MASCULINE

Contrairement aux infections bactériennes qui impactent les glandes accessoires, les virus à circulation sanguine impactent plus facilement les testicules par passage de la barrière hémato-testiculaire.

Plusieurs virus sont responsables d'orchite et d'infertilité secondaire.

Comme discuté ci-dessus, l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules cibles, comme pour le SARS-CoV de 2002, implique l'interaction entre la protéine virale S et le récepteur ACE2^[51]. L'expression du récepteur a été retrouvée dans plusieurs organes incluant les cellules alvéolaires pulmonaires, les cellules intestinales, le cœur, le rein et le testicule^{[51][52]}. La protéine TMPRSS2 (Transmembrane Serine Protease 2) participe également à l'entrée de la protéine S au niveau de son récepteur ACE2^[53].

Une expression dispersée de ACE2 et TMPRSS2 a été observée avec très peu de chevauchement de l'expression génique pour ces 2 molécules, concluant ainsi au faible risque d'infection par le SARS-CoV-2.

Ce récepteur ACE2 a été localisé dans les cellules de Leydig et Sertoli par plusieurs équipes^{[54][55]}. Son expression semble modifiée avec l'âge, maximale à 30 ans et minimale à 60 ans.

“ La plupart des équipes n’ont pas retrouvé la présence du virus dans le sperme

De la même façon, plusieurs équipes se sont intéressées à l’analyse de la présence du SARS-CoV-2 dans le sperme et parfois dans le tissu testiculaire avec des intervalles de temps entre les symptômes et la RT-PCR variables. La plupart des équipes n’ont pas retrouvé la présence du virus dans le sperme^[56].

Ces études sur l’impact du SARS-CoV-2 assez rassurantes ont été contredites par une étude récente en mai 2020, réalisée par l’équipe de Li D^[57]. Elle a retrouvé, par **RT PCR, la présence de virus dans le sperme chez 6 patients sur 38 analysés.**

Tous ces patients étaient en phase aiguë de la maladie. Le taux de positivité était en décroissance avec l’évolution de la guérison.

Pour compléter la connaissance avec le sujet, il est possible de faire le parallèle avec l’infection par d’autre coronavirus notamment le SARS-CoV. L’équipe de Xu^[58] a pratiqué des autopsies sur 6 hommes décédés des complications du SARS CoV.

Les résultats ont rapporté une atteinte générale des cellules germinales, avec une quasi absence de spermatozoïdes dans les tubules séminifères accompagnée de signes histologiques inflammatoires.

Cette conclusion doit nous amener à redoubler notre vigilance quant au possible impact du SARS-CoV-2, impact qui ne serait pas lié au virus lui-même mais davantage aux réactions inflammatoires et immunologiques que cette infection peut entraîner^[59].

Si on s'intéresse au bilan hormonal des hommes infectés, **il est constaté une augmentation significative de l'hormone lutéinisante (LH) et une diminution des ratios suivants : testostérone sur LH et FSH (hormone folliculo stimulante) sur LH**^[60].

La FSH, l'E2 et la testostérone sont normaux. Il est observé une altération du bilan hormonal suite à une infection par le SARS-CoV-2.

D'autres facteurs pouvant influencer l'axe hypothalamo-hypophysaire doivent être pris en compte comme le stress et les traitements.

Ces résultats seront à confirmer sur une plus large série.

Bien que les données soient rassurantes, la littérature sur ce sujet est assez faible. On ne peut pas écarter la possibilité d'un impact du SARS-CoV-2 sur la fertilité masculine. Il n'est pas non plus exclu qu'un certain niveau de virémie soit nécessaire pour que le virus puisse franchir la barrière hémato-testiculaire.

Néanmoins le SARS-CoV-2 peut avoir un effet indirect sur les fonctions reproductives et la spermatogénèse en raison de l'impact négatif de la forte fièvre engendrée par le virus^[61].

ETATS DES CONNAISSANCES SUR LA FERTILITÉ FÉMININE

Chez la femme, les données sont très rassurantes, bien que très limitées. Au niveau de l'appareil reproducteur féminin (ovaire et vagin), on retrouve également des récepteurs associés à l'ACE2.

Au niveau ovarien, cette enzyme de conversion de l'angiotensine II a un impact indirect sur le développement folliculaire et la maturation ovocytaire du fait de son rôle synergique des niveaux d'Angiotensine II et Angiotensine. Ainsi, l'ovaire et l'ovocyte pourraient être une cible potentielle du SARS-CoV-2, ainsi ce virus aurait potentiellement un impact sur la fertilité féminine ^[63].

Aujourd'hui, aucune publication ne démontre cette hypothèse, il serait intéressant de prêter attention en cas d'infertilité évolutive chez une patiente dans les mois prochains et années à venir.

D'autre part, plusieurs équipes se sont intéressées à la recherche du virus dans les sécrétions vaginales à plusieurs temps post infection et la présence du virus n'a pas été retrouvée. Il faut rester vigilant sur la possibilité de transmission du virus par voie sexuelle, aucun cas n'a été rapporté actuellement ^[64].

RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES

Un groupe de travail de La Société européenne de reproduction humaine et d'embryologie (ESHRE) a rédigé les recommandations pour la reprise de l'AMP en situation de pandémie Covid-19 afin de limiter les risques d'infection ^[65].

Lors de cette reprise, des questionnaires d'orientation diagnostic Covid-19 seront complétés par les patients à chaque étape afin d'évaluer les risques d'infection. Un questionnaire de recherche des comorbidités sera également à réaliser afin d'éviter la prise en charge de patients à risque.

Une attestation d'information au SARS-CoV-2 permettra de s'assurer de la compréhension du couple sur la situation à risque.

La prise en charge en AMP pourra être interrompue à tout moment si des symptômes non sévères apparaissent et si les tests biologiques s'avèrent positifs sauf en cas d'hyperstimulation ovarienne ou de préservation de la fertilité féminine urgente.

Si l'infection au SARS-CoV-2 a lieu pendant la culture embryonnaire, la politique du Freeze all (stratégie de transfert embryonnaire différée) sera entreprise pour un transfert ultérieur.

De plus, la présence du conjoint ne sera plus obligatoire lors des transferts afin de limiter les contacts sociaux.

Les services cliniques s'adapteront de façon à limiter les risques infectieux et donc les contacts du patient avec le personnel. De nombreuses mesures seront mises en place : bio nettoyage, port du masque par toute l'équipe qu'elle soit médicale ou administrative, prise de température, téléconsultation et distanciation sociale dans les salles d'attente.

Ainsi les recommandations internationales ont permis aux autorités nationales de chaque pays d'orienter la façon de reprendre l'activité de procréation médicalement assistée toute en sécurité.

RECOMMANDATIONS ET PRÉCAUTIONS NATIONALES

L'agence de Biomédecine a formulé des recommandations basées sur celles de l'ESHRE.

La mise en place de ces recommandations nécessite l'information et le consentement des patients.

Ces recommandations sont de favoriser la téléconsultation et la coopération entre centre.

Un **questionnaire d'orientation diagnostic est à compléter**. Il doit être rempli **15 jours avant le début de la tentative**, au bout de la **1^{ère} semaine, à chaque échographie** de monitoring, à **chaque déclenchement**, le **jour de la ponction**, le **jour du transfert** puis **15 jours après le transfert**.

“ Si l'infection au SARS-CoV-2 a lieu pendant la culture embryonnaire, la politique du Freeze all (...) sera entreprise pour un transfert ultérieur

BIBLIOGRAPHIE

- [1] World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-2019) and the virus that causes it. Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (accessed 23 February 2020)
- [2] Snijder E.J., Decroly E. and Ziebuhr J. (2016) The nonstructural proteins directing coronavirus RNA synthesis and processing. *Adv. Virus Res.* 96, 59–126 10.1016/bs.aivir.2016.08.008
- [3] Dai YJ, Hu F, Li H, Huang HY, Wang DW, Liang Y. A profiling analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different type of cancers vulnerable to SARS-CoV-2 infection. *Ann Transl Med.* 2020;8(7):481. doi:10.21037/atm.2020.03.61
- [4] Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol.* 2020;30(8):1578. doi:10.1016/j.cub.2020.03.063
- [5] Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565-574. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
- [6] Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Mar 13]. *JAMA Intern Med.* 2020;e200994. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
- [7] Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, et al. COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: Two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals [published online ahead of print, 2020 Apr 9]. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;100118. doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100118
- [8] Rigby FB, Pastorek JG 2nd. Pneumonia during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 1996;39(1):107-119. doi:10.1097/00003081-199603000-00011

[9] Silasi M, Cardenas I, Kwon JY, Racicot K, Aldo P, Mor G. Viral infections during pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2015;73(3):199-213. doi:10.1111/aji.12355

[10] Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA. Emerging infections and pregnancy. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(11):1638-1643. doi:10.3201/eid1211.060152

[11] Sargent I.L., Redman C. Immunobiologic adaptations of pregnancy. In: Reece E.A., Hobbins J.C., Mahoney M.J., Petrie R.H., editors. *Medicine of the Fetus and Mother*. JB Lippincott Company; Philadelphia, PA, USA: 1992. pp. 317–327

[12] Benedetti TJ, Valle R, Ledger WJ. Antepartum pneumonia in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;144(4):413-417. doi:10.1016/0002-9378(82)90246-0

[13] Liu W, Wang Q, Zhang Q, Chen L, Chen J, Zhang B. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy: A case series. *Preprints 2020;2020020373*. Available from: <https://www.preprints.org/manuscript/202002.0373/v1> (accessed 28 February 2020).

[14] Hung LS. The SARS epidemic in Hong Kong: what lessons have we learned? *J R Soc Med*. 2003;96(8): 374–378. doi: 10.1258/jrsm.96.8.374. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC539564/> (accessed 24 February 2020).

[15] Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038]

[16] Qiao J. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? [Published online ahead of print February 12, 2020]. *The Lancet*. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30365-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30365-2) Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30365-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30365-2/fulltext) (accessed 26 February 2020)

[17] Pierce-Williams RAM, Burd J, Felder L, et al. Clinical course of severe and critical COVID-19 in hospitalized pregnancies: a US cohort study [published online ahead of print, 2020 May 8]. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;100134. doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100134

[18] Liu Y, Chen H, Tang K, Guo Y. Clinical manifestations and outcome of SARSCoV-2 infection during pregnancy. *J Infect* 2020. <http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.13146>

- [19] Zhu H., Wang L., Fang C., Peng S., Zhang L., Chang G. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr.* 2020;9(1):51–60.
- [20] Wang X, Zhou Z, Zhang J, Zhu F, Tang Y, Shen X. A case of 2019 Novel Coronavirus in a pregnant woman with preterm delivery. *Clin Infect Dis* 2020. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa200>
- [21] Zhang I, Jiang Y, Wei M, Cheng BH, Zhou XC, Li J, et al. [Analysis of the Pregnancy Outcomes in Pregnant Women With COVID-19 in Hubei Province]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* . 2020;55(0), E009. Available from: <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1184338.htm> (accessed and translated 12 March 2020).
- [22] <http://www.cngof.fr/component/rsfiles/fichiers?folder=Clinique%252Freferentiels%252FCOVID-19%252FMATERNITE%2B-%2BCOVID>
- [23] Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Fagot Gandet F, Fafi-Kremer S, Castelain V, Schneider F, Grunebaum L, Anglés-Cano E, Sattler L, Mertes PM, Meziani F; CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020 May 4:1–10. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x. Epub ahead of print. PMID: 32367170; PMCID: PMC7197634.
- [24]<http://www.cngof.fr/component/rsfiles/fichiers?folder=Clinique%252Freferentiels%252FCOVID-19%252FHEMOSTASE%2B-%2BRISQUE%2BDE%2BMTE>
- [25] Etude de Lausanne
- [26] https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=1099
- [27] Favre G, Pomar L, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Baud D. Guidelines for pregnant women with suspected SARS-CoV-2 infection [Published online ahead of print, March 3, 2020]. *The Lancet.* 2020. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30157-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30157-2) Available from: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30157-2/fulltext#.XI-9nyRMYAv4.twitter](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30157-2/fulltext#.XI-9nyRMYAv4.twitter) (accessed 4 March 2020).

[28] Juusela A, Nazir M, Gimovsky M. Two Cases of COVID-19 Related Cardiomyopathy in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol MFM*. April 2020:100113. doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100113

[29] <http://www.cngof.fr/component/rsfiles/fichiers?folder=Clinique%252Fpreferentiels%252FCOVID-19%252FMATERNITE%2B-%2BCOVID>

[30] Stegmann BJ, Carey JC. TORCH Infections. Toxoplasmosis, Other (syphilis, varicella-zoster, parvovirus B19), Rubella, Cytomegalovirus (CMV), and Herpes infections. *Curr Womens Health Rep*. 2002;2(4):253-258.

[31] Mardani M, Pourkaveh B. Neoscriber Demo Publisher; A Controversial Debate: Vertical Transmission of COVID-19 in Pregnancy.

[32] Li M, Chen L, Zhang J, Xiong C, Li X. The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study. *PLoS One*. 2020;15(4):e0230295. Published 2020 Apr 16. doi:10.1371/journal.pone.0230295

[33] Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China Lingkong Zeng 1, Shiwen Xia 2, Wenhao Yuan 1, Kai Yan 3, Feifan Xiao 3, Jianbo Shao 4, Wenhao Zhou 3 PMID: 32215598 PMCID: PMC7099530 (available on 2021-03-26) DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.0878

[34] Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn Lan Dong 1, Jinhua Tian 1, Songming He 1, Chuchao Zhu 2, Jian Wang 3, Chen Liu 3, Jing Yang 1 PMID: 32215581 PMCID: PMC7099527 DOI: 10.1001/jama.2020.4621

[35] Chua MSQ, Lee JCS, Sulaiman S, Tan HK. From the frontlines of COVID-19—How prepared are we as obstetricians: a commentary. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2020

[36] Liu D, Li L, Wu X, et al. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis. *Am J Roentgenol*. March 2020:1-6. doi:10.2214/ajr.20.23072

[37] Lu Q, Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. *Journal of Medical Virology*. 2020

- [38] Liang H, Acharya G. Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow? *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 2020
- [39] Ng P.C., Leung C.W., Chiu W.K., Wong S.F., Hon E.K. SARS in newborns and children. *Biol Neonate*. 2004;85:293–298.
- [40] Alserehi H., Wali G., Alshukairi A., Alraddadi B. Impact of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) on pregnancy and perinatal outcome. *BMC Infect Dis*. 2016;16:105.
- [41] Schwartz D.A., Graham A.L. Potential maternal and infant outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV infecting pregnant women: lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. *Viruses*. 2020;12(2) DOI : 10.3390/v12020194. pii: E194
- [42] Wong S.F., Chow K.M., Leung T.N. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:292–297.
- [43] Lam CM, Wong SF, Leung TN, Chow KM, Yu WC, Wong TY, et al. A case-controlled study comparing clinical course and outcomes of pregnant and non-pregnant women with severe acute respiratory syndrome. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2004;111(8):771–4
- [44] <https://www.larecherche.fr/covid-19-coronavirus-sant%C3%A9/comprendre-les-interactions-entre-le-sars-cov-2-et-le-placenta>
- [45] Steinbuch Y. 2020. Chinese Baby Tests Positive for Coronavirus 30 Hours after Birth. *New York post* [online] Available from: <https://nypost.com/2020/02/05/chinese-baby-tests-positive-for-coronavirus-30-hours-after-birth/> [accessed 15 March 2020]
- [46] Gillespie T. Sky news [online]; 2020. Coronavirus: doctors fear pregnant women can pass on illness after newborn baby is diagnosed. Available online: <https://news.sky.com/story/coronavirus-doctors-fear-pregnant-women-canpass-on-illness-after-newborn-baby-is-diagnosed-11926968> (accessed 15 March 2020)
- [47] Rasmussen SA, Smulian JC, Lednicky JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol* 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.017>.

- [48] Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr* 2020;9(1):51–60
- [49] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists . 2020. Coronavirus (COVID-19) infection and pregnancy–RCOG. Version 1. Available
- [50] <http://www.cngof.fr/component/rsfiles/fichiers?folder=Clinique%252Fpreferentiels%252FCOVID-19%252FMATERNITE%2B-%2BCOVID>
- [51] Li W, Zhang C, Sui J, et al. Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. *EMBO J*. 2005;24(8):1634-1643. doi:10.1038/sj.emboj.7600640
- [52] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270-3
- [53] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* [Internet] 2020 [cited 2020 Apr 17]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102627/>
- [54] Douglas GC, O'Bryan MK, Hedger MP, et al. The novel angiotensin-converting enzyme (ACE) homolog, ACE2, is selectively expressed by adult Leydig cells of the testis. *Endocrinology*. 2004;145(10):4703-4711. doi:10.1210/en.2004-0443
- [55] Wang Z, Xu X. scRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of the ACE2 Receptor, A Target for SARS-CoV-2 Infection in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells. *Cells*. 2020;9(4):920. Published 2020 Apr 9. doi:10.3390/cells9040920
- [56] 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 [published online ahead of print, 2020 Apr 23]. *J Endocrinol Invest*. 2020;1-4. doi:10.1007/s40618-020-01261-1
- [57] 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(5):e208292. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8292

[58] Jian Xu, Lihua Qi, Xiaochun Chi, Jingjing Yang, Xiaohong Wei, Encong Gong, Suatcheng Peh, Jiang Gu, Orchitis: A Complication of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), *Biology of Reproduction*, Volume 74, Issue 2, 1 February 2006, Pages 410–416, <https://doi.org/10.1095/biolreprod.105.044776>

[59] Abobaker A, Raba AA. Does COVID-19 affect male fertility? [published online ahead of print, 2020 Apr 21]. *World J Urol.* 2020;1-2. doi:10.1007/s00345-020-03208-w
Liu W, Han R, Wu H, Han D. Viral threat to male fertility. *Andrologia* 2018;50:e13140

[60] Ling Ma, Wen Xie, Danyang Li, Lei Shi, Yanhong Mao, Yao Xiong, Yuanzhen Zhang, Ming Zhang Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: A single center-based study medRxiv 2020.03.21.20037267; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.21.20037267>

[61] Liu W, Han R, Wu H, Han D. Viral threat to male fertility. *Andrologia.* 2018;50(11):e13140. doi:10.1111/and.13140

[62] System Yan Jing 1, Li Run-Qian 1, Wang Hao-Ran 1, Chen Hao-Ran 1, Liu Ya-Bin 1, Gao Yang 1, Chen Fei 1 Potential Influence of COVID-19/ACE2 on the Female Reproductive PMID: 32365180 DOI: 10.1093/molehr/gaaa030

[63] Ines K Cavallo 1, Cynthia Dela Cruz 1, Marilene L Oliveira 2, Helen L Del Puerto 1, Júlia A Dias 1, Veronica N Lobach 1, Maíra Casalechi 1, Maria G Camargos 1, Adelina M Reis 2, Robson A Santos 2, Fernando M Reis 1 Angiotensin-(1-7) in Human Follicular Fluid Correlates With Oocyte Maturation PMID: 28402544 DOI: 10.1093/humrep/dex072

[64] Pengfei Cui, Zhe Chen, Tian Wang, Jun Dai, Jinjin Zhang, Ting Ding, Jingjing Jiang, Jia Liu, Cong Zhang, Wanying Shan, Sheng Wang, Yueguang Rong, Jiang Chang, Xiaoping Miao, Xiangyi Ma, Shixuan Wang Clinical features and sexual transmission potential of SARS-CoV-2 infected female

[65] <https://www.eshre.eu/Home/COVID19WG>

[66] <https://www.agence-biomedecine.fr/Recommandations-sur-les-modalites-de-prise-en-charge-des-couples-dans-le>

PLUS D'INFORMATIONS
WWW.UNILABS.FR

©2020 UNILABS

1^{er} date de diffusion : Juin 2020

Conception : Agence WOW & UNILABS FRANCE

Crédits photographiques : UNILABS

Tous droits réservés. Aucune représentation ou reproduction, même partielle, autre que celles prévues à l'article L.122-5 2° et 3°a) du code de la propriété intellectuelle ne peut être faite sans l'autorisation expresse de l'agence WOW (Route des Acacias 43, 1227 Genève, Suisse) et UNILABS France ou, le cas échéant, sans le respect des modalités prévues à l'article L.122-10 dudit code.