



PUBLICATION DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 9180

Le rôle de l'HPV dans la fertilité.

Les gamètes masculins issus d'un don devraient-ils faire l'objet d'un dépistage?

In this science-policy advisory report, the Superior Health Council assesses the appropriateness of screening male donor gametes for HPV in the context of assisted reproductive technology in Belgium.

Septembre 2014

1. INTRODUCTION ET QUESTION

Le Conseil Supérieur de la santé (CSS) a reçu une nouvelle demande d'avis de Mme la Ministre Onkelinx au sujet du rôle du Papillomavirus humain (HPV) dans la sous-fertilité masculine et du dépistage de l'HPV effectué sur des gamètes masculins issus d'un don. Elle souhaite l'avis du CSS endéans les 6 mois.

Le HPV est généralement connu comme étant l'agent infectieux à l'origine du cancer du col de l'utérus. Cependant, au cours de ces dernières années, il s'est avéré qu'une infection par ce virus peut aussi avoir d'autres conséquences. Ainsi, ce dernier a également été mis en rapport avec des affections telles que le cancer anal ainsi que les cancers de la tête et du cou. Il est amplement démontré que les hommes sont eux-aussi porteurs du HPV, mais il n'existe encore aucune certitude quant aux implications de ces constats. Un certain nombre d'études portant sur le sperme montrent que, si la prévalence du HPV varie considérablement, des quantités décelables de ce virus peuvent souvent être identifiées dans celui-ci. Selon des preuves méta-analytiques récemment publiées à ce propos, le sperme des hommes sous-fertiles affiche une prévalence du HPV significativement supérieure (16%) à celle des témoins fertiles (10%) (Laprise et al., 2014).

Afin de répondre à la demande de Mme La Ministre, un groupe de travail ad hoc constitué d'experts dans le domaine du HPV, de la gynécologie, de la fécondation in vitro et de la médecine reproductrice a été créé. Ce groupe de travail a souhaité reformuler la demande de Mme la Ministre sous forme de trois questions, à savoir:

- Est-ce qu'il existe un lien entre l'infection à HPV et une sous-fertilité masculine ? Si oui, quel en est le mécanisme sous-jacent?
- Quels sont les risques pour la femme qui a recours à la procréation médicalement assistée (PMA) et indirectement pour l'enfant à naître si le sperme du donneur est HPV positif ?

- Le dépistage systématique du HPV doit-il être envisagé pour un don de gamètes masculins (mais pas lorsque le partenaire de la femme est également le donneur)?

2. AVIS

Le CSS formule les réponses suivantes aux questions posées:

- Les résultats contradictoires des différentes études ne permettent pas, à l'heure actuelle, de tirer des conclusions solides quant au rôle étiologique du HPV dans la sous-fertilité masculine. En outre, l'incertitude règne toujours sur les implications exactes pour le processus de reproduction de la présence de spermatozoïdes dépistés positifs pour le HPV.
- On ne peut exclure que les femmes subissant une insémination intra-utérine (IIU) avec du sperme HPV positif issu d'un don sont exposées à un certain risque. Il n'existe actuellement aucune preuve concluante permettant d'évaluer celui-ci. Il peut être considéré comme assez faible et certainement pas plus élevé que celui auquel est exposée la population générale. En fait, il pourrait même être moindre, étant donné que les donneurs de sperme appartiennent à une population à faible risque pour les maladies sexuellement transmissibles en raison du processus de sélection auquel ils sont soumis avant d'être sélectionnés par la banque de cellules.
- Le risque de transmission de la mère à l'enfant a été décrit dans le cadre de la conception naturelle. Néanmoins, le nombre de cas dans lesquels une telle transmission a effectivement pu être démontrée demeure, quant à lui, limité. De plus, même lorsque celle-ci a bien eu lieu, il est plutôt rare qu'elle engendre des tumeurs malignes. En fait, le risque d'infection pourrait même être moindre pour les enfants conçus grâce à une assistance médicale que pour ceux qui sont le fruit de rapports sexuels normaux. L'insémination se produit d'une manière moins traumatisante qu'au cours de rapports sexuels naturels, et le sperme est recueilli auprès d'une population présentant un risque relativement faible.
- Compte tenu des éléments contradictoires dont nous disposons à l'heure actuelle, il est impossible de procéder à une évaluation correcte des risques en matière de santé publique. Toutefois, le nombre de femmes ayant recours à la PMA est relativement faible, ce qui signifie que les implications seront vraisemblablement limitées, elles-aussi. Les opinions divergent quant à la question de savoir si le HPV affecte l'issue de la grossesse. En ce qui concerne le dépistage préalable du HPV pratiqué sur le sperme des donneurs, il ne ressort guère des connaissances actuelles qu'une telle pratique affecterait positivement la qualité de la PMA ou réduirait le risque d'une infection à HPV chez les femmes concernées. En outre, les listes d'attente dans les centres de PMA pourraient même s'allonger et les femmes désirant bénéficier de la PMA pourraient être incitées à avoir recours à d'autres alternatives qui échapperont à tout suivi.

Conclusions

Le CSS conclut donc que la population qui a recours à la PMA n'est pas exposée à un risque significativement plus élevé d'une infection à HPV que la population générale. En fait, leur

exposition au HPV pourrait même être moindre. Par conséquent, le CSS n'est pas en faveur d'un dépistage du HPV pour les gamètes masculins issus d'un don. Enfin, il n'y a pas de preuves tangibles quant à l'existence d'une corrélation entre le HPV et une sous-fertilité masculine.

Recommandation

Le CSS se propose de revoir son avis à l'issue d'une période de deux ans.

3. ELABORATION ET ARGUMENTATION

Liste des abréviations

| | |
|--------|---|
| CSS | Conseil supérieur de la Santé |
| FISH | Hybridation in situ en fluorescence (Fluorescence in situ hybridization) |
| FIV | Fécondation <i>in vitro</i> |
| HPV | Papillomavirus humain |
| HPV-HR | HPV à haut risque |
| ICSI | Injection intracytoplasmique de sperme |
| IUI | Insémination intra-utérine |
| JO-RRP | Papillomatose Respiratoire Récurrente juvénile (<i>Juvenile Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis</i>) |
| NK | Cellule tueuse naturelle (<i>Natural Killer cell</i>) |
| PAP | Papanikolaou |
| PMA | Procréation médicalement assistée |
| PPV | Particules pseudo-virales |
| VHB | Virus de l'hépatite B |
| VHC | Virus de l'hépatite C |
| VIH | Virus de l'immunodéficience humaine |

3.1. Méthodologie

Après analyse de la demande, le Collège et le président du groupe de travail ont identifié les expertises nécessaires. Les experts du groupe ont rempli une déclaration générale et ad hoc d'intérêts et la Commission de Déontologie a évalué le risque potentiel de conflits d'intérêts.

L'avis est basé sur une revue approfondie de la littérature scientifique, publiée à la fois dans des journaux scientifiques et des rapports d'organisations nationales et internationales compétentes en la matière (peer-reviewed), ainsi que sur l'opinion des experts.

Après approbation du projet d'avis par le groupe de travail et par le groupe permanent « Cellules, tissus et organes d'origine humaine et animale », le Collège a validé l'avis en dernier ressort.

3.2. Introduction

3.2.1. HPV

Les HPV sont des virus épithéliotropes très courants qui se composent d'une capsid externe, qui à son tour renferme un génome d'ADN double brin contenant 8000 paires de bases. Il est probable que plus de 70% de la population soit infectée par au moins une souche de HPV durant sa vie sexuelle. Toutefois, ces infections sont généralement asymptomatiques et disparaissent spontanément. A ce jour, plus de 120 génotypes du HPV ont pu être entièrement caractérisés grâce à l'extraction et la purification de génomes complets (de Villiers et al., 2004). Environ un tiers de ceux-ci ciblent tout particulièrement la surface des muqueuses ano-génitales. En outre, il s'est avéré que les types à haut risque (HR) (oncogènes) de ces virus (plus particulièrement le HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45) sont les agents étiologiques de lésions cervicales/vaginales/anales (pré)néoplasiques. De plus, le HPV est également impliqué dans la moitié des (pré)cancers de la vulve/du pénis ainsi que dans un nombre considérable de tumeurs de la tête et du cou. En ce qui

concerne les HPV à faible risque (non oncogènes), ces derniers sont associés à des lésions hyperprolifératives bénignes de l'épithélium, telles que des verrues et condylomes.

Dans le larynx, la tumeur bénigne la plus fréquente chez les nourrissons et les enfants est le papillome squameux. Ces lésions sont presque toujours associées au HPV de type 6 ou 11 et le HPV 11 précoce est davantage susceptible d'engendrer une maladie plus grave (Mounts et al., 1982). Le mode de transmission précis du HPV demeure incertain, de même que la manière dont celui-ci entraîne une papillomatose. Des études rétrospectives et prospectives récentes laissent supposer que le HPV pourrait se propager par transmission verticale de la mère à l'enfant (Tseng et al., 1998). Les enfants nés de mères atteintes de condylomes actifs présentent un risque accru de développer une papillomatose (pouvant être 231 fois supérieur à celui des enfants nés de mères indemnes) (Silverberg et al., 2003). Le risque de transmission du HPV d'une mère infectée à son nouveau-né a été estimé entre 1:80 et 1:1500 (Shah et al., 1998). Malgré cette corrélation apparemment étroite, une maladie clinique ne se développe que chez peu d'enfants exposés à des verrues génitales à la naissance (Shah et al., 1986). De plus, les nouveau-nés peuvent avoir été infectés avant la naissance. C'est ce qui ressort d'une étude récente selon laquelle quelque 12% des fœtus sont susceptibles de voir se développer des infections à HPV transmises par la voie transplacentaire (Rombaldi et al., 2008).

Au niveau moléculaire, les oncoprotéines virales E6 et E7 dérivées du HPV oncogène induisent une transformation maligne en interférant avec des facteurs de la cellule hôte qui régulent le cycle cellulaire, l'apoptose, l'adhésion cellulaire, l'acétylation des histones, etc. Par exemple, on a démontré que les oncoprotéines virales forment des complexes avec p53 et pRB et, de la sorte, les ciblent pour une dégradation rapide via les protéasomes. Cela a pour conséquence que l'arrêt de croissance et l'apoptose sont abrogés (Ghittoni et al., 2010). Si l'infection à HPV oncogène constitue une condition nécessaire pour le développement de lésions ano-génitales néoplasiques, seule une minorité des hommes/femmes infectés sera effectivement atteinte d'un cancer. Ce constat laisse supposer que la présence des HPV est une condition nécessaire, mais non suffisante, pour l'apparition d'un cancer. D'autres facteurs, tels que le statut immunitaire, le tabagisme et des facteurs hormonaux pourraient également jouer un rôle important dans la carcinogenèse associée au HPV. Le facteur de risque le plus fréquemment cité quant à une infection à HPV est un système immunitaire affaibli (comme on l'a constaté chez les patients testés positifs au VIH (virus de l'immunodéficience humaine)). En effet, de plus en plus d'éléments démontrent l'existence d'un lien étroit entre un statut VIH positif et une incidence et prévalence plus élevées du HPV, une probabilité moindre d'une clairance de l'infection à HPV et un risque accru de (pré-)cancers associés au HPV (Herfs et al., 2011).

Les kératinocytes sont les principales cibles du HPV et on a démontré que les HPV qui pénètrent dans ces cellules engendrent une infection productive. Néanmoins, les particules pseudo-virales (PPV) de HPV sont également capables d'intégrer d'autres types de cellules, telles que les cellules immunitaires. Bien que le HPV ne présente aucun tropisme marqué pour les globules blancs, certains auteurs ont établi un lien entre l'ADN de HPV et les leucocytes circulants dans les modèles humains et animaux ainsi que chez des donneurs de sang en bonne santé (Kay et al., 2005; Chen et al., 2009). Des expériences in vitro ont démontré que les PPV de HPV sont internalisées par les cellules dendritiques ou de Langerhans (Herman et al., 2010; Bousarghin et al., 2005). De plus, des éléments ont récemment été apportés à l'appui de l'hypothèse que les cellules tueuses naturelles (cellules NK) et les lymphocytes B sont des cibles potentielles du HPV (Renoux et al., 2011; Reijmers et al., 2013). Fait intéressant, Foresta et al. ont identifié la protéine

virale E6 ainsi que de l'ADN de HPV dans les cellules NK et B présentes dans le sperme, ce qui laisse supposer que l'infection à HPV pourrait être productive (Foresta et al., 2013).

3.2.2. Procréation médicalement assistée

Les traitements de procréation médicalement assistée existent depuis plus de 50 ans. Différentes techniques sont utilisées dans l'assistance aux patients non fertiles, y compris l'insémination intra-utérine et la fécondation in vitro (FIV), avec ou sans injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI).

- l'insémination intra-utérine est une technique simple qui consiste à injecter une petite quantité (250 µl) d'une suspension de spermatozoïdes préparés à l'intérieur de l'utérus au moyen d'un cathéter en plastique souple au moment de l'ovulation.
- La fécondation in vitro est une technique qui consiste à prélever les ovocytes des ovaires et à les mettre en culture en présence de 2500 à 5000 spermatozoïdes préparés en vue d'une fécondation. Dans le cas d'une infertilité masculine sévère, les ovocytes sont fécondés en injectant un spermatozoïde préparé à l'intérieur du cytoplasme de l'ovocyte.

Le sperme du partenaire est généralement obtenu par masturbation, mais il est parfois récolté à l'aide d'un préservatif spécial pendant les rapports sexuels. Le sperme frais est ensuite immédiatement préparé pour l'insémination. Cette préparation consiste à laver l'échantillon de sperme par centrifugation pour en retirer le liquide séminal, les cellules épithéliales, les microorganismes, les cytokines, et, le cas échéant, les globules blancs, afin d'obtenir un échantillon concentré de spermatozoïdes mobiles. La préparation de l'échantillon de sperme se déroule intégralement dans des conditions stériles pour éviter toute contamination par des microorganismes.

Avant d'envisager un traitement de PMA, les cliniques de fertilité recueillent des informations sur les couples demandeurs pour évaluer l'indication du traitement et effectuer des tests de dépistage des infections virales ou maladies sexuellement transmissibles les plus courantes, y compris le dépistage du virus de l'hépatite B (VHB), le virus de l'hépatite C (VHC), le VIH, la syphilis (comme spécifié dans la loi belge du 19 Décembre 2008).

En 2013, les banques de sperme ont enregistré environ 250 nouveaux donneurs en Belgique (Thijssen et al., 2014). Par le passé, les donneurs de sperme étaient recrutés auprès d'une population estudiantine à haut risque, mais depuis lors, la communauté des donneurs de sperme a changé. En effet, ces derniers sont de plus en plus souvent sélectionnés parmi une population non estudiantine à faible risque.

Le sperme fourni par les banques de sperme est prélevé auprès de donneurs qui se rendent à la banque. Il est ensuite mélangé à des solutions de cryoconservation afin d'être stocké dans des paillettes en plastique placées dans de l'azote liquide. Le sperme peut être congelé tel quel ou après avoir été préparé. Les donneurs de sperme sont soumis à des tests de dépistage de maladies génétiques courantes (dont la mucoviscidose, la drépanocytose, la thalassémie), un caryotype anormal et tout particulièrement les maladies sexuellement transmissibles (VHB, VHC, VIH, syphilis). Les paramètres spermatiques du donneur doivent se situer au-delà de la normale (numération des spermatozoïdes, mobilité des spermatozoïdes, morphologies normales) pour que celui-ci soit sélectionné.

Toutefois, aucun dépistage spécifique du HPV n'est pratiqué chez les couples receveurs ou chez les donneurs de gamètes masculins. En fait, un tel dépistage n'est pas recommandé, étant donné que le HPV est généralement transmis au cours des rapports sexuels.

Ceux-ci ayant généralement lieu au sein des couples, une contamination par le HPV peut se produire à tout moment. Pourtant, le recours à un donneur de sperme peut augmenter le risque pour la femme de contracter le HPV à la suite de l'IUI. Néanmoins, ce constat est plus pertinent pour les couples homosexuels ou les femmes seules.

Dépistage du HPV chez les femmes: en Belgique, le dépistage du HPV n'est recommandé que lorsque le frottis cervical [test Papanikolaou (Pap)] révèle la présence de lésions cervicales ou des anomalies cellulaires ainsi que dans le cadre du suivi de lésions intra-épithéliales de haut grade. Par conséquent, aucune information n'est actuellement disponible quant au statut HPV de la femme au moment de l'insémination.

3.2.3. Corrélation entre le HPV et la fertilité

3.2.3.1. HPV et le développement embryonnaire précoce

Des études *in vitro* sur le développement embryonnaire précoce ont montré que l'infection à HPV 16 ou 18 est susceptible d'affecter le développement de l'embryon. Dans ces études, les ovocytes ou les embryons ont été directement exposés à un fragment du génome de l'HPV. Chez les souris, l'ADN de blastocystes infectés était significativement plus fragmenté que celui des témoins (Calinisan et al., 2002). Les blastocystes présentaient une apoptose plus importante. L'étude suggère que les blastocystes exposés à 0,01 µg d'ADN/µL de fragments de HPV 16 peuvent être affectés par des particules virales de HPV. Toutefois, le nombre de blastocystes analysés n'était pas suffisant pour procéder à un calcul de l'incidence. Une étude précédente avait déjà identifié les HPV 16 et 18 issus du sperme dans la masse cellulaire intérieure et les cellules du trophoblaste (Cabrerá et al., 1997). Des travaux ultérieurs, qui avaient également été réalisés avec des embryons de souris, ont montré que l'infection à HPV chez les embryons précoces est susceptible d'inhiber le clivage d'embryons à 2 cellules et l'éclosion du blastocyste (Henneberg et al., 2006).

Toutes ces études ont été effectuées *in vitro* sur des embryons de souris, qui avaient été directement exposés à des fragments d'ADN de HPV. En réalité, cette situation est très différente de celle qui règne *in vivo*.

3.2.3.2. HPV et avortements spontanés

Il est établi que l'ADN de HPV colonise les cellules trophoblastiques *in vitro*, et, selon certains, les infections à HPV jouent un rôle étiologique dans la survenue d'avortements spontanés (Liu et al., 2001; You et al., 2008). Ce point est toutefois controversé. Deux études cliniques ont observé un pourcentage plus élevé d'ADN de HPV dans des échantillons provenant d'avortements spontanés, alors que trois études ultérieures portant sur des cohortes de patientes plus importantes n'ont pas pu identifier une telle corrélation entre le HPV et les avortements spontanés précoces (Skoczynski et al., 2011; Conde-Ferraz et al., 2013; Ticconi et al., 2013; review de Noventa et al., 2014).

Chez environ 15% à 24% des femmes ayant accouché à terme, les tests visant à détecter de l'ADN de HPV se sont avérés positifs, alors que chez celles ayant subi un avortement spontané, ce chiffre se situait entre 17,7% et 24,4%.

3.2.3.3. HPV et les donneurs de sperme (donneur autre que le conjoint)

Kaspersen et al. (2011) ont examiné la prévalence du HPV dans 267 échantillons de sperme provenant de 188 donneurs. Parmi ceux-ci figuraient 74 candidats au don pour lesquels le processus de sélection était en cours et 114 échantillons de donneurs actifs. Pour certains, plusieurs éjaculats ont été testés. La prévalence globale était de 16%, mais il s'est avéré que pour le HPV 16, elle était de l'ordre de 2,1% seulement. Les HPV se lient principalement à la région équatoriale des spermatozoïdes. L'analyse FISH (hybridation in situ en fluorescence) a également révélé que dans les éjaculats positifs, entre 1% et 16,5% des spermatozoïdes seulement étaient effectivement positifs eux-mêmes. Néanmoins, les sérotypes principaux étaient 16, 51, 52, 31, 53. Bien que peu de données soient disponibles quant à la prévalence du HPV auprès des donneurs belges, D'Hauwers et al. (2012) ont rapporté des cas positifs parmi une série limitée d'échantillons. Parmi les 82 échantillons testés en utilisant un essai PCR en temps réel sensible, seulement 2 se sont avérés positifs pour le HPV HR (2,4%). Le génotypage a révélé que, pour les deux échantillons, il s'agissait du HPV 39. En raison de la taille limitée des échantillons, ces chiffres doivent être abordés avec prudence et une évaluation plus approfondie est fondamentale. Il convient de prendre en compte non seulement la présence de l'ADN de HPV HR, mais également les génotypes identifiés. Même si 15 génotypes du HPV sont considérés comme étant oncogènes, tous n'affichent pas la même virulence. Il existe également des différences importantes entre les génotypes du HPV détectés dans la population générale d'une part, et les génotypes du HPV effectivement identifiés dans des carcinomes d'autre part. Le HPV 16 et le HPV 18 sont les types dont la prévalence est la plus élevée dans les lésions cancéreuses, tandis que le HPV 39 est nettement moins courant.

3.2.3.4. Risque de transmission du HPV par le biais de la PMA

Les donneurs de sperme sont des hommes en bonne santé sélectionnés parmi une population à faible risque d'une maladie sexuellement transmissible. Les données portant sur un petit échantillon de donneurs de sperme ont montré que la proportion de donneurs dont le sperme est HPV positif pouvait atteindre 16%, mais que seuls 2,1% d'entre eux étaient positifs pour le HPV 16. Une variation inter-échantillons a été constatée pour les donneurs individuels quant à la présence du HPV.

Les données suggèrent que le HPV peut être présent sur les spermatozoïdes, qui peuvent dès lors être un vecteur de transmission. La proportion de spermatozoïdes HPV positifs est très faible. Dans le cadre de la PMA, le sperme est lavé (préparé) avant d'être utilisé, ce qui réduit davantage encore le risque de transmission du HPV.

3.3. Corrélation entre une infection à HPV et une sous-fertilité chez les hommes

Selon certains rapports, le HPV a été identifié dans le sperme (Rintala et al., 2004). Plusieurs auteurs ont émis l'hypothèse selon laquelle le HPV est susceptible d'influer sur les paramètres spermatiques, provoquant une baisse de la mobilité des spermatozoïdes, des altérations au niveau du pH séminal et une fragmentation de l'ADN spermatique (Foresta et al; 2010; Connelly

et al., 2001; Lee et al., 2002). Bien que des études in vitro aient démontré que les spermatozoïdes sont en mesure de porter l'ADN de HPV et de le transférer à des ovocytes, l'incertitude règne toujours quant à la capacité du sperme infecté par le HPV à féconder les ovocytes in vivo et à y transférer le génome viral (Foresta et al., 2011). Cette incertitude s'applique également aux étapes suivantes de la conception, à savoir à la capacité ou non des ovocytes infectés à générer des embryons normaux et à celle de l'infection en soi à interférer avec l'implantation et l'évolution ultérieure de la grossesse (Garolla et al., 2012).

La corrélation entre une infection à HPV chez les hommes et une qualité anormale du sperme est controversée. La plupart des données ont été obtenues dans le cadre d'études in vitro. Davantage d'études sont nécessaires pour définir le rôle du sperme infecté par le HPV dans la pratique clinique (Gizzo et al., 2014). Selon certains rapports, il n'y a pas de lien significatif entre une infection du sperme par l'ADN de HPV et des paramètres spermatiques anormaux (Didelot-Rousseau et al., 2007; Golob et al., 2014).

La récente publication de Laprise et al. (2014) résume les informations obtenues à partir de 27 études, et est, au mieux de nos connaissances, l'étude la plus complète réalisée à ce jour sur la corrélation entre une infection à HPV et l'infertilité masculine. Les auteurs admettent l'absence de preuves concluantes permettant d'établir un lien entre l'infertilité masculine et un statut HPV positif. D'autres sources ont évoqué une forte possibilité que le HPV soit impliqué dans la sous-fertilité masculine (Garolla et al., 2012), ainsi que celle d'une corrélation entre un statut HPV positif et des avortements spontanés.

Les données relatives à la prévalence de l'ADN de HPV obtenues dans différents rapports présentent des écarts considérables (1,3% - 72,9%), (Giuliano et al., 2010). Des études dans ce domaine indiquent en outre que le taux de clairance est plus élevé chez les hommes que chez les femmes (le temps médian de clairance est de l'ordre de 6 mois). La publication par Laprise et al. n'a opéré aucune distinction entre le HPV HR et d'autres types de HPV moins délétères. Inclure l'ensemble des génotypes du HPV dans la méta-analyse pourrait aboutir à une prévalence globale plus élevée du HPV, mais celle-ci ne traduirait pas nécessairement un risque accru de maladie. La méta-analyse est grevée par une hétérogénéité importante, notamment en raison des différentes méthodes de détection du HPV utilisées dans les publications originales. Les résultats peuvent être fortement déterminés par la sensibilité du test utilisé, ainsi que par le spectre des types de HPV détectés. Lorsque les données sont limitées aux rapports récents sur le HPV HR uniquement, les écarts constatés au niveau de la prévalence de l'ADN de HPV (1.3% - 15.4%) sont moindres, eux-aussi.

Conclusion :

Les résultats contradictoires des différentes études ne permettent pas, à l'heure actuelle, de tirer des conclusions solides quant au rôle étiologique du HPV dans la sous-fertilité masculine. En outre, l'incertitude règne toujours sur les implications exactes pour la biologie cellulaire de la présence de spermatozoïdes dépistés positifs pour le HPV.

3.4. Les risques pour la femme

Comme indiqué ci-dessus, la plupart des femmes (> 70%) contractent une infection à HPV au cours de leur vie sexuelle, ce qui signifie que le HPV est l'une des infections sexuellement

transmissibles les plus courantes (Zimet et al., 2009). On estime que dans 90% des cas, la réaction immunitaire naturelle est capable d'éliminer l'infection sans induire d'anomalies cervicales importantes. On a constaté que les rapports sexuels constituent une voie d'infection beaucoup plus efficace que l'IIU (Laprise et al., 2014). En effet, la plupart des infections à HPV se produisent au niveau de la jonction entre l'épithélium cylindrique endocervical et l'épithélium malpighien exocervical. Les microtraumatismes induits par l'activité sexuelle augmentent vraisemblablement les risques d'infection de la couche basale de l'épithélium squameux. Les cathéters utilisés pour l'IIU sont conçus pour négocier facilement le col de l'utérus, mais également pour réduire au minimum tout traumatisme potentiel de l'endocol et de l'endomètre (van der Poel N et al., 2010).

L'insémination intra-utérine est donc moins susceptible d'entraîner des microtraumatismes au niveau de cette jonction.

Certaines infections ne resteront pas transitoires, mais évolueront vers une infection persistante. Il est généralement admis qu'une infection persistante par un type de HPV à haut risque constitue la cause nécessaire pour le développement du cancer du col de l'utérus. Tous les types de HPV HR ne présentent pas la même virulence, et on sait que les infections à HPV 16/HPV 18 sont les plus efficaces pour transformer des cellules épithéliales en cellules cancéreuses. Ces deux types de HPV sont à eux seuls responsables de 70% de l'ensemble des cas de cancer du col de l'utérus. La prévalence du HPV 16 dans la population féminine belge est estimée à 3,7% et celle du HPV 18 à environ 1,5% (Arbyn et al., 2009). Kaspersen et al. ont constaté une prévalence élevée du HPV 51 et du HPV 52 dans le sperme des donneurs, alors que celles du HPV 16 (2,1%) et HPV 18 (1,1%) étaient moindres.

Conclusion :

Compte tenu des informations ci-dessus, on ne peut exclure que les femmes subissant une IIU avec du sperme HPV positif provenant d'un don soient exposées à un certain risque. Néanmoins, les chiffres ci-dessus et l'utilisation de cathéters spécialement conçus pour l'IIU laissent penser que ce risque peut être considéré comme étant assez faible. Il n'existe actuellement aucune preuve concluante permettant d'évaluer celui-ci.

3.5. Les risques pour l'enfant

Merckx et al. (2010) ont mené une méta-analyse, dont la conclusion est la suivante : les enfants dont la mère est HPV positive sont davantage susceptibles d'être HPV positifs à leur tour. Cette méta-analyse n'a ni su démontrer l'existence d'un lien étiologique ni su déterminer si la transmission se produit principalement de manière prénatale/périnatale ou postnatale. Syrjänen (2010) décrit les différents types de transmission potentielle de la mère à l'enfant, à savoir une transmission périconceptuelle, prénatale, périnatale, ainsi que la transmission horizontale et l'auto-inoculation. De nombreuses affections liées au HPV chez les enfants y sont décrites, y compris les papillomes buccaux, la Papillomatose Respiratoire Récurrente juvénile (*Juvenile Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis; JO-RRP*), et les verrues ano-génitales (non sexuellement transmissibles) (Syrjänen et al., 2010), qui ont toutes une prévalence relativement faible. Les infections à HPV sont souvent asymptomatiques chez les mineurs d'âge. En revanche, les constats récents de Koskimaa et al. (2014) laissent supposer que les infections à HPV chez les enfants dont la mère est HPV positive ont en fait un rôle protecteur et que ces enfants ont acquis une immunité plus importante face au HPV spécifiquement.

Depuis peu, une attention plus importante est accordée à la transmission du HPV HR de la mère à l'enfant et les éléments quant à l'existence de ce phénomène s'accumulent. Néanmoins, cela ne se traduit pas par une prévalence élevée de la morbidité liée au HPV chez les enfants. Il n'existe aucune certitude quant aux effets à long terme de ces infections précoces (par exemple une infection latente chez le nouveau-né qui le prédisposerait à des maladies liées au HPV à l'âge adulte).

Conclusion :

Le risque de transmission d'une infection à HPV de la mère à l'enfant a été décrit dans le cadre de la conception naturelle. Néanmoins, le nombre de cas dans lesquels une telle transmission a effectivement pu être prouvée demeure, quant à lui, limité. De plus, même lorsque celle-ci a bien eu lieu, il est plutôt rare qu'elle engendre des tumeurs malignes. En fait, le risque d'infection pourrait même être moindre pour les enfants conçus grâce à une assistance médicale que pour ceux qui sont le fruit de rapports sexuels normaux. L'insémination se produit d'une manière moins traumatisante et le sperme est recueilli auprès d'une population présentant un risque relativement faible.

3.6. Le risque pour la santé publique

L'activité sexuelle est la cause principale d'une infection à HPV HR, et la plupart des femmes sont infectées par le virus au cours de leur vie, alors que seul un nombre limité d'entre elles développent des infections persistantes. D'un point de vue de santé publique, l'IIU effectuée avec du sperme HPV positif pourrait en effet entraîner une infection à HPV, même si la probabilité en est moindre que lors de rapports sexuels normaux. Par conséquent, on ne peut exclure que les femmes subissant une IIU avec du sperme HPV positif provenant d'un don sont exposées à un certain risque. Il n'existe actuellement aucune preuve concluante permettant d'évaluer celui-ci. Il peut être considéré comme assez faible et certainement pas plus élevé que celui auquel est exposée la population générale. Laprise et al. suggèrent que la problématique des infections à HPV et les risques potentiels qui en découlent soient inclus dans les informations fournies aux femmes cherchant une IIU (Laprise et al., 2014). Effectuer des tests de dépistage du HPV auprès des donneurs de sperme aurait pour conséquence directe que quelque 10% des échantillons se révéleraient positifs pour le HPV HR et devraient donc être écartés (Kaspersen et al., 2011; D'Hauwers et al., 2012). Compte tenu de la demande croissante en dons de sperme et de la pénurie de donneurs, les implications d'une telle mesure pour les centres de PMA pourraient être considérables. Mais les conséquences pour la santé publique en général sont encore plus importantes: dans de nombreux pays confrontés à une pénurie de dons de sperme, les receveuses sur les listes d'attente recrutent de plus en plus des donneurs «sauvages », créant de la sorte un « circuit gris » parallèle avec des donneurs (potentiellement à haut risque), ce qui entraîne à son tour des risques sanitaires échappant à tout contrôle.

En outre, certains rapports font état d'un taux plus élevé d'avortements spontanés ou d'accouchements prématurés chez les couples HPV positifs. Ces constats ne sont pas compatibles avec ceux d'autres rapports, et font toujours l'objet de discussions (Dana et al., 2009). Si ceux-ci devaient être confirmés, cela se traduirait également par des exigences supplémentaires en matière de santé au niveau des départements d'obstétrique et de gynécologie.

Certains auteurs (dont Kaspersen et al., 2011; Noventa et al., 2014) évoquent la prévention primaire du HPV comme une option potentielle à envisager. Il pourrait être intéressant d'accorder la priorité aux couples (les deux partenaires) ayant recours à la PMA afin que ceux-ci bénéficient d'une vaccination prophylactique (et opportuniste) contre le HPV avant l'injection de sperme. Les vaccins actuels offrent une protection contre les deux principaux types de HPV à haut risque (HPV 16 et HPV 18) et le vaccin quadrivalent offre une protection supplémentaire contre les deux types à faible risque présentant la prévalence la plus élevée (HPV 6 et HPV 11).

Conclusion :

Compte tenu des preuves contradictoires dont nous disposons à l'heure actuelle, il est impossible de procéder à une évaluation correcte des risques en matière de santé publique. Toutefois, le nombre de femmes ayant recours à la PMA est relativement faible, ce qui signifie que les implications seront vraisemblablement limitées, elles-aussi. Les opinions divergent quant à la question de savoir si le HPV affecte l'issue de la grossesse. Pratiquer des tests de dépistage du HPV sur le sperme des donneurs pourrait même avoir pour conséquence que les listes d'attente dans les centres de PMA s'allongeraient et que les femmes désirant bénéficier de la PMA soient incitées à avoir recours à d'autres alternatives qui échapperont à tout suivi.

4. REFERENCES

- Arbyn M, Benoy I, Simoens C, Bogers J, Beutels P, Depuydt C. Prevacination distribution of human papillomavirus types in women attending at cervical cancer screening in Belgium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(1):321-30.
- Bousarghin L, Hubert P, Franzen E, Jacobs N, Boniver J, Delvenne P. Human papillomavirus 16 virus-like particles use heparan sulfates to bind dendritic cells and colocalize with langerin in Langerhans cells. *J Gen Virol* 2005;86(Pt 5):1297-305.
- Cabrera M, Chan PJ, Kalugdan TH, King A. Transfection of the inner cell mass and lack of a unique DNA sequence affecting the uptake of exogenous DNA by sperm as shown by dideoxy sequencing analogues. *J Assist Reprod Genet* 1997;14(2):120-4.
- Calinisan JH, Chan SR, King A, Chan PJ. Human papillomavirus and blastocyst apoptosis. *J Assist Reprod Genet* 2002;19(3):132-6.
- Chen AC, Keleher A, Kedda MA, Spurdle AB, McMillan NA, Antonsson A. Human papillomavirus DNA detected in peripheral blood samples from healthy Australian male blood donors. *J Med Virol* 2009;81(10):1792-6.
- Conde-Ferraz L, Chan May Ade A, Carrillo-Martinez JR, Ayora-Talavera G, Gonzalez-Losa Mdel R. Human papillomavirus infection and spontaneous abortion: a case-control study performed in Mexico. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170(2):468-73.
- Connelly DA, Chan PJ, Patton WC, King A. Human sperm deoxyribonucleic acid fragmentation by specific types of papillomavirus. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(6):1068-70.
- Dana A, Buchanan KM, Goss MA, Seminack MM, Shields KE, Korn S, et al. Pregnancy outcomes from the pregnancy registry of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine. *Obstet Gynecol* 2009;114(6):1170-8.
- D'Hauwers K, Tjalma W, Punjabi U, Depuydt C. Human Papillomavirus in Donor Semen in Belgium. *Human papillomavirus and related diseases – From Bench to Bedside – a clinical perspective*. Vanden Broeck D., editor; 2012. Chapter 12, p. 305-18. ISBN : 987-953-307-860-1.
- de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324(1):17-27.
- Didelot-Rousseau MN, Diafouka F, Yayo E, Kouadio LP, Monnet D, Segondy M. HPV seminal shedding among men seeking fertility evaluation in Abidjan, Ivory Coast. *J Clin Virol* 2007;39(2):153-5.
- ESHRE - European Society of Human Reproduction and Embryology. Simultaneous prevention of unintended pregnancy and STIs: a challenging compromise. *Hum Reprod Update* 2014.
- Foresta C, Garolla A, Zuccarello D, Pizzol D, Moretti A, Barzon L, et al. Human papillomavirus found in sperm head of young adult males affects the progressive motility. *Fertil Steril* 2010;93(3):802-6.
- Foresta C, Patassini C, Bertoldo A, Menegazzo M, Francavilla F, Barzon L, et al. Mechanism of human papillomavirus binding to human spermatozoa and fertilizing ability of infected spermatozoa. *PLoS One* 2011;6(3):e15036.
- Foresta C, Bertoldo A, Garolla A, Pizzol D, Mason S, Lenzi A, et al. Human papillomavirus proteins are found in peripheral blood and semen Cd20+ and Cd56+ cells during Hpv-16 semen infection. *BMC Infect Dis* 2013;13:593.
- Garolla A, Lenzi A, Palu G, Pizzol D, Bertoldo A, De Toni L, et al. Human papillomavirus sperm infection and assisted reproduction: a dangerous hazard with a possible safe solution. *Hum Reprod* 2012;27(4):967-73.
- Ghittoni R, Accardi R, Hasan U, Gheit T, Sylla B, Tommasino M. The biological properties of E6 and E7 oncoproteins from human papillomaviruses. *Virus Genes* 2010;40(1):1-13.
- Giuliano AR, Anic G, Nyitray AG. Epidemiology and pathology of HPV disease in males. *Gynecol Oncol* 2010;117(2 Suppl):S15-9.

- Gizzo S, Ferrari B, Noventa M, Ferrari E, Patrelli TS, Gangemi M, et al. Male and couple fertility impairment due to HPV-DNA sperm infection: update on molecular mechanism and clinical impact--systematic review. *Biomed Res Int* 2014;2014:230263.
- Golob B, Poljak M, Verdenik I, Kolbezen Simoniti M, Vrtacnik Bokal E, Zorn B. High HPV infection prevalence in men from infertile couples and lack of relationship between seminal HPV infection and sperm quality. *Biomed Res Int* 2014;2014:956901.
- Henneberg AA, Patton WC, Jacobson JD, Chan PJ. Human papilloma virus DNA exposure and embryo survival is stage-specific. *J Assist Reprod Genet* 2006;23(6):255-9.
- Herfs M, Hubert P, Moutschen M, Delvenne P. Mucosal junctions: open doors to HPV and HIV infections? *Trends Microbiol* 2011;19(3):114-20.
- Herman L, Hubert P, Herfs M, Kustermans G, Henrotin Y, Bousarghin L, et al. The L1 major capsid protein of HPV16 differentially modulates APC trafficking according to the vaccination or natural infection context. *Eur J Immunol* 2010;40(11):3075-84.
- Hong JN, Berggren EK, Campbell SL, Smith JS, Rahangdale L. Abnormal cervical cancer screening in pregnancy and preterm delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2014;28(4):297-301.
- Kaspersen MD, Larsen PB, Ingerslev HJ, Fedder J, Petersen GB, Bonde J, et al. Identification of multiple HPV types on spermatozoa from human sperm donors. *PLoS One* 2011;6(3):e18095.
- Kay P, Allan B, Denny L, Hoffman M, Williamson AL. Detection of HPV 16 and HPV 18 DNA in the blood of patients with cervical cancer. *J Med Virol* 2005;75(3):435-9.
- Kingdom of Belgium. Law of 19 December, 2008 - Law relating to getting and to use of human bodily equipment intended for human medical applications or for aims of scientific research. *BM of December 30th, 2008*, p. 68774-87. Bottom of Form.
- Koskimaa HM, Paaso AE, Welters MJ, Grenman SE, Syrjanen KJ, van der Burg SH, et al. Human papillomavirus 16 E2-, E6- and E7-specific T-cell responses in children and their mothers who developed incident cervical intraepithelial neoplasia during a 14-year follow-up of the Finnish Family HPV cohort. *J Transl Med* 2014;12:44.
- Laprise C, Trottier H, Monnier P, Coutlee F, Mayrand MH. Prevalence of human papillomaviruses in semen: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2014;29(4):640-51.
- Lee CA, Huang CT, King A, Chan PJ. Differential effects of human papillomavirus DNA types on p53 tumor-suppressor gene apoptosis in sperm. *Gynecol Oncol* 2002;85(3):511-6.
- Liu Y, You H, Chiriva-Internati M, Korourian S, Lowery CL, Carey MJ, et al. Display of complete life cycle of human papillomavirus type 16 in cultured placental trophoblasts. *Virology* 2001;290(1):99-105.
- Merckx M, Liesbeth WV, Arbyn M, Meys J, Weyers S, Temmerman M, et al. Transmission of carcinogenic human papillomavirus types from mother to child: a meta-analysis of published studies. *Eur J Cancer Prev* 2013;22(3):277-85.
- Mounts P, Shah KV, Kashima H. Viral etiology of juvenile- and adult-onset squamous papilloma of the larynx. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982;79(17):5425-9.
- Noventa M, Andrisani A, Gizzo S, Nardelli GB, Ambrosini G. Is it time to shift the attention on early stages embryo development to avoid inconclusive evidence on HPV-related infertility: debate and proposal. *Reprod Biol Endocrinol* 2014;12(1):48.
- Perino A, Giovannelli L, Schillaci R, Ruvolo G, Fiorentino FP, Alimondi P, et al. Human papillomavirus infection in couples undergoing in vitro fertilization procedures: impact on reproductive outcomes. *Fertil Steril* 2011;95(5):1845-8.
- Reijmers RM, Spaargaren M, Pals ST. Heparan sulfate proteoglycans in the control of B cell development and the pathogenesis of multiple myeloma. *FEBS J* 2013;280(10):2180-93.
- Renoux VM, Bisig B, Langers I, Dortu E, Clemenceau B, Thiry M, et al. Human papillomavirus entry into NK cells requires CD16 expression and triggers cytotoxic activity and cytokine secretion. *Eur J Immunol* 2011;41(11):3240-52.

- Rintala MA, Grenman SE, Pollanen PP, Suominen JJ, Syrjanen SM. Detection of high-risk HPV DNA in semen and its association with the quality of semen. *Int J STD AIDS* 2004;15(11):740-3.
- Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J, Zimmermann E, Losquiavo KP. Transplacental transmission of Human Papillomavirus. *Virology* 2008;5:106.
- Shah KV, Stern WF, Shah FK, Bishai D, Kashima HK. Risk factors for juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(5):372-6.
- Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Grant LA, Shah KV. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 2003;101(4):645-52.
- Skoczynski M, Gozdicka-Jozefiak A, Kwasniewska A. Prevalence of human papillomavirus in spontaneously aborted products of conception. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90(12):1402-5.
- Skoczynski M, Gozdicka-Jozefiak A, Kwasniewska A. Risk factors of the vertical transmission of human papilloma virus in newborns from singleton pregnancy - preliminary report. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27(3):239-42.
- Syrjanen S. Current concepts on human papillomavirus infections in children. *APMIS* 2010;118(6-7):494-509.
- Thijssen A, Dhont N, Vandormael E, Cox A, Klerkx E, Creemers E et al. Artificial insemination with donor sperm (AID): heterogeneity in sperm banking facilities in a single country (Belgium). *Facts Views Vis Obgyn.* 2014;6(2):57-67.
- Tseng CJ, Liang CC, Soong YK, Pao CC. Perinatal transmission of human papillomavirus in infants: relationship between infection rate and mode of delivery. *Obstet Gynecol* 1998;91(1):92-6.
- van der Poel N, Farquhar C, Abou-Setta AM, Benschop L, Heineman MJ. Soft versus firm catheters for intrauterine insemination. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(11):CD006225.
- You H, Liu Y, Agrawal N, Prasad CK, Edwards JL, Osborne AF, et al. Multiple human papillomavirus types replicate in 3A trophoblasts. *Placenta* 2008;29(1):30-8.
- Zimet GD. Potential barriers to HPV immunization: from public health to personal choice. *Am J Law Med* 2009;35(2-3):389-99.

5. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

La composition du Bureau et du Collège ainsi que la liste des experts nommés par arrêté royal se trouvent sur le site Internet du CSS (page : [composition et fonctionnement](#)).

Tous les experts ont participé **à titre personnel** au groupe de travail. Leurs déclarations générales d'intérêts ainsi que celles des membres du Bureau et du Collège sont consultables sur le site Internet du CSS (page : [conflits d'intérêts](#)).

Les experts suivants ont participé à l'élaboration et à l'approbation de l'avis:

| | | |
|------------------------|---|-----------|
| DE SUTTER Petra | Gynécologie, médecine reproductive | UZGent |
| DELVENNE Philippe | Anatomopathologie; human papillomavirus | ULg |
| DEVREKER Fabienne | Gynécologie, médecine reproductive | ULB |
| SWENNEN Béatrice | Epidemiologie, vaccinologie | ESP-ULB |
| TOURNAYE Herman | Gynécologie, médecine reproductive e | UZBrussel |
| VAN DEN ABBEEL Etienne | Embryologie | UZGent |
| VANDEN BROECK Davy | Virologie | UGent |

Le groupe de travail a été présidé par **Etienne VAN DEN ABBEEL** et le secrétariat scientifique a été assuré par Muriel BALTES.

L'administration a été représentée par:

| | | |
|------------|--------------------|-------|
| HUE Didier | Clinical evaluator | AFMPS |
|------------|--------------------|-------|

Les experts suivants ont approuvé l'avis :

| | | |
|------------------|------------------------------------|------------------------------|
| BAUDOUX Etienne | Médecine, thérapie cellulaire | ULg |
| BEELE Hilde | Médecine, dermatologie | UZ Gent |
| GUNS Johan | Sciences medico-sociales | UZ Brussel |
| HEINEN Ernst | Histologie humaine | ULg |
| MUYLLE Ludo | Médecine, biologie clinique | FAMHP, UZA, UA |
| PIRNAY Jean-Paul | Sciences médicales | MHKA |
| THONON Fabienne | Médecine reproductive, embryologie | CHR de la Citadelle de Liège |

Le groupe de travail a été présidé par Hilde BEELE et le secrétariat scientifique a été assuré par Muriel BALTES.

Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé est un organe d'avis fédéral dont le secrétariat est assuré par le Service Fédéral Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la Santé publique et de l'Environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS s'efforce d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques, acteurs de terrain, etc.), parmi lesquels 300 sont nommés par arrêté royal au titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, et une Commission de Déontologie) et la validation finale des avis par le Collège (organe décisionnel du CSS, constitué de 40 membres issus du pool des experts nommés). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Après validation par le Collège, les avis sont transmis au requérant et au ministre de la Santé publique et sont rendus publics sur le site internet (www.css-hgr.be). Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles concernés (professionnels du secteur des soins de santé, universités, monde politique, associations de consommateurs, etc.).

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez envoyer un mail à l'adresse suivante : info.hgr-css@health.belgium.be.