

## **Parejas serodiscordantes y reproducción asistida.**

### *Serodiscordant couple and assisted reproduction*

Castilla JA, Suarez I, Expósito A, Gil MT<sup>1</sup>, Luceño F, Nuñez AI, Fontes J, Mendoza N, Martínez L.

Unidad de Reproducción, H.U. "Virgen de las Nieves", Granada. <sup>1</sup>Análisis Clínicos, Hospital de Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina, Toledo. España

#### **Resumen**

*El incremento en la aplicación de técnicas de reproducción asistida a parejas donde uno o ambos miembros están infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis B y C, o citomegalovirus supone un riesgo en la transmisión de la infección a la pareja, hijo, otras parejas incluidas en los programas de reproducción asistida y personal clínico y de laboratorio. En este trabajo se pretende revisar diferentes aspectos relacionados con enfermedades infecciosas durante la aplicación de técnicas de reproducción asistida.*

**Palabras clave:** Citomegalovirus. Hepatitis. HIV. Reproducción asistida

#### **Summary**

*Medical assistance for procreation in couple where one or both parents are infected with human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus or cytomegalovirus raises the issue of the transmission of the infection to the partner, baby, others couples from assisted reproductive programmes or clinical and laboratory personnel. The purpose of this review is to highlight issues relating to infections during assisted reproductive techniques.*

**Key words:** Assisted reproduction. Cytomegalovirus. Hepatitis. HIV.

---

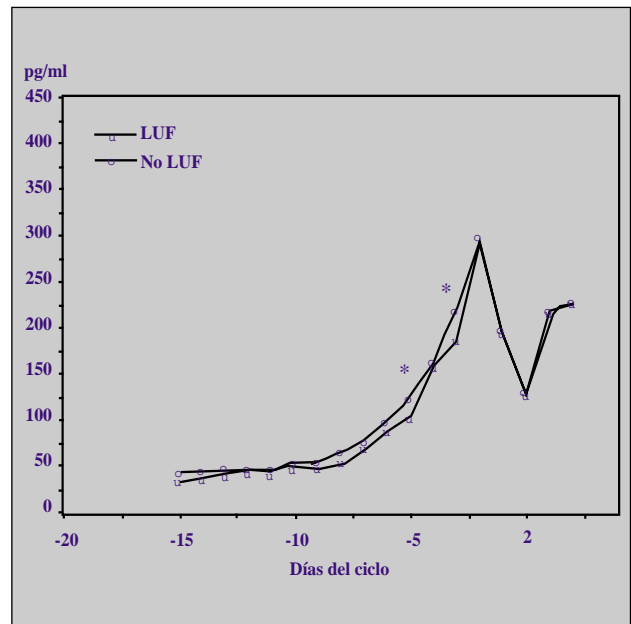
**correspondencia:** Jose Antonio Castilla  
Unidad de Reproducción  
Hospital Materno-Infantil  
Avda Fuerzas Armadas s/n  
18014 Granada

Durante muchos años al estudiar las enfermedades infecciosas y la reproducción asistida sólo se comentaba la necesidad de screening a los donantes de gametos y embriones, hoy día el panorama ha cambiado radicalmente ya que dicho screening se realiza por imperativos legales (RD 412/96) existiendo documentos de consenso de diferentes sociedades científicas. Actualmente son los aspectos relacionados con el riesgo de transmisión de la enfermedad a la pareja, a la descendencia, y a terceros (personal sanitario y otros pacientes) los puntos más controvertidos (Fig. 1). Así la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) recomienda el estudio serológico de Hepatitis B y C, y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) previo a cualquier técnica de reproducción asistida (1), además al igual que cualquier mujer que desee quedar embarazada de manera natural debe solicitarse estudio de rubéola y sífilis. Recientemente, el Grupo Internacional de Expertos ha recomendado el screening de Chlamydia trachomatis a las parejas previo a fecundación in vitro (2).

### DONACIÓN DE GAMETOS Y PREEMBRIONES

El screening de enfermedades infecciosas a que deben ser sometidos los donantes de gametos y embriones queda establecido en el artículo 4 del RD 412/96, siendo los siguientes: a.- Estudios serológicos: sífilis, hepatitis y VIH; b.- Estudios clínicos para la detección de fases clínicas infectivas de: toxoplasmosis, rubéola, herpes virus, citomegalovirus (CMV), Neisseria gonorrhoeae y Chlamydia trachomatis. Siendo necesario realizar estas pruebas en el caso de donantes de semen cada 6 meses y siendo imprescindible comprobar la seronegatividad en ambas pruebas de marcadores de VIH para la utilización de los gametos masculinos y preembriones. En las donantes de gametos femeninos, y en base a la actual imposibilidad de criopreservación de los ovocitos donados, se considerará suficiente la negatividad de la donante en una única prueba de marcadores VIH.

Comentemos algunos puntos de este artículo. La Sociedad Americana de Fertilidad (3), ESHRE (4) y la Sociedad Británica de Andrología (5) recomiendan el screening microbiológico de C. trachomatis y N. gonorrhoeae y serológico de CMV, no solo clínico. Dado que técnicas convencionales de microbiología pueden dar falsos negativos en la detección de C. trachomatis en muestras uretrales y de semen, parece recomendable actualmente la utilización de técnicas de



**Figura 1**

*Diferentes posibilidades de transmisión de enfermedades infecciosas al tratar individuos seropositivos con técnicas de reproducción asistida.*

reacción en cadena de polimerasa (PCR) y ligasa (LCR) para la detección de este patógeno (6). Por otra parte una toma uretral para N. gonorrhoeae y C. trachomatis es recomendada por la AFS (3) y BSA (5) pero no por la ESHRE (4) que sólo recomienda estudio en semen u orina.

Existe una alta seroprevalencia de CMV (15-40% de varones; 40-60% de mujeres) (7-9) en parejas sometidas a reproducción asistida. Como el riesgo de transmisión vertical es <1% en mujeres seropositivas siendo las consecuencias de ésta procesos leves en los hijos, tanto la ESHRE como la AFS y BSA proponen que se utilice semen de donante seropositivos CMV IgG+ antigua (indicativo de infección pasada con muy baja posibilidad de CMV en semen) (10) en mujeres seropositivas CMV IgG+ antiguas y que se insemine a mujeres seronegativas a CMV con semen de donantes seronegativos a CMV tras varios meses de cuarentena para evitar seroconversiones. Esta actitud no es recomendada por otros autores ya que una mujer seropositiva a CMV puede ser vulnerable a cepas diferentes de CMV y la recurrencia de infección por CMV en una mujer infectada previamente aumenta si sufre múltiples exposiciones a CMV mediante actividad sexual previa al embarazo (8). Por otra parte, no parece existir riesgo de transmisión de CMV en la donación de ovocitos pues Witz et al. (9) fueron inca-

paces de detectar DNA de CMV mediante PCR en ovocitos y embriones de mujeres seropositivas.

Aunque se ha demostrado la transmisión de virus herpes simple (HVS) por inseminación artificial (11) (Tabla 1) no es recomendada por ninguna sociedad la práctica de cultivo para su detección, ya que los cultivos de semen o de raspado uretral para detección de HVS no son muy sensibles. El uso de pruebas serológicas para el estudio de infecciones no es recomendado por ninguna sociedad ya que la seroprevalencia tanto en donantes como en receptoras es muy elevada no correlacionándose con la presencia en semen (8). En cuanto a un screening serológico de toxoplasma y rubeola a los donantes, su muy baja prevalencia en esta población hace que los test serológicos tenga un muy bajo valor predictivo positivo, por lo que es discutible su realización.

Aunque aún no se ha propuesto por ninguna Sociedad, con la aplicación de técnicas de PCR en el estudio de carga viral de VIH, creemos posible la reducción del periodo ventana de 6 meses exigido a los donantes de semen y preembriones. Por otra parte, la ESHRE sugiere que se determine la presencia de anticuerpos anti-virus linfotrófico de células T humano (HTLV) en donantes según la prevalencia de cada país. No creemos que sea necesario aplicar este test en España y sí en países como Francia o Estados Unidos.

## VIH Y REPRODUCCIÓN ASISTIDA.

Ya hemos comentado la necesidad de realizar un screening previo de VIH antes de realizar cualquier técnica de reproducción asistida. A la hora de atender a una pareja serodiscordante para VIH siendo el varón positivo y la mujer negativa debemos tener presente que si desean tener descendencia la posibilidad de contagio de la mujer mediante relaciones es del 5% (12) dependiendo este principalmente de la carga viral. Recientemente Quinn et al. (13) no han observado transmisión heterosexual cuando el varón tenía menos de 1500 copias/mL. Sin embargo, tras tratamiento con Inseminación Artificial Conyugal seleccionando los espermatozoides mediante gradientes de densidad y swim-up y analizando la presencia de VIH en la muestra de semen a inseminar mediante técnicas de PCR, la posibilidad de contagio es muy baja, habiéndose tratado en la actualidad más de 600 parejas con unos 250 embarazos y no habiéndose comunicado ningún caso de contagio en la mujer o hijo (14, 15). No obstante, en la interpretación de estos resultados, parece importante destacar que los pacientes sometidos a IAC se encontraban en estadios precoces de la

**Tabla 1**

*Presencia de patógenos en semen y transmisión por inseminación artificial (modificado de Liesnard, 1998)*

Patógeno	Presencia en semen	Transmisión por inseminación
HIV	Si	Si
V. Hep. B	Si	Si
V. Hep. C	Si	No
V. Herp. Simple	Si	Si
Citomegalovirus	Si	No
Gonorrhoeae	Si	Si
C I Trachomatis	Si	Si
Sifilis	Si	No

enfermedad (estadio A1, A2, B1, B2) y la necesidad de procesar el semen adecuadamente ya que aún en pacientes con menos de 50 copias/mL en suero se ha encontrado virus en el líquido seminal (16) (Tabla 2). A pesar de este hecho, se debe valorar el tratamiento al varón seropositivo con antiretrovirales antes de la IAC ya que este hace disminuir la cantidad de virus en el semen (17). Una manera de disminuir al máximo la posibilidad de contagio sería la realización de ICSI a estas parejas, ya que sólo utilizaríamos unos pocos espermatozoides; no obstante no parece una aproximación coste-efectiva dado los buenos resultados de la IAC en estas parejas (18)

En cuanto al tratamiento de parejas serodiscordantes siendo la mujer la portadora de VIH se ha producido recientemente opiniones que apelan a una libre e informada decisión de la pareja (19-21) más que a un rechazo frontal a someter a estas parejas a técnicas de reproducción asistida (3). En una encuesta realizada a centros de reproducción en 1997 solo el 2% de los centros franceses y el 5% de los centros británicos se mostraban favorable al tratamiento con técnicas de reproducción asistida a estas parejas (22). El comentado cambio de actitud se basa en el aumento de la esperanza de vida de las mujeres seropositivas y la baja tasa de transmisión vertical de VIH con un adecuado tratamiento y un parto individualizado (21). La última posibilidad que debemos analizar es la aplicación de técnicas de reproducción asistida a parejas en que ambos miembros son seropositivos a VIH, debiendo en este caso recomendar la realización de dichas técnicas dada la existencia de multitud de genotipos de VIH con distinta resistencia a la terapia antiretroviral, lo que posibilita la reinfección de un individuo con genotipos diferentes. Además, la mayor incidencia de

**Tabla 2**

*Recomendaciones en la asistencia a pacientes seropositivos mediante TRA y actitud ante deseos reproductivos de parejas con ambos miembros seropositivos*

Patógeno	Varón	Mujer	Ambos	Recomendación para TRA
VIH	+			En estadios leves de la enfermedad con procesamiento del semen y PCR posterior a la muestra a utilizar
		+		Informar objetivamente a la pareja, no rechazar frontalmente. Tto antiretroviral y parto individualizado
			+	Realizar TRA por riesgo de reinfección con relaciones naturales
Hepatitis B	+			Vacunar a la Mujer antes de TRA
		+		Valorar actividad de la enfermedad y esperar si es necesario a que AgHBe(-) o carga viral baja. Tratamiento al recién nacido
			+	Realizar TRA por riesgo de reinfección con relaciones naturales
Hepatitis C	+			Depende de estadio de la enfermedad (<10 <sup>6</sup> copias/mL), instaurar tratamiento si es necesario. Si con procesamiento del semen y PCR posterior a la muestra a utilizar
		+		Valorar actividad de la enfermedad (<10 <sup>6</sup> copias/mL), instaurar tratamiento si es necesario y esperar si es necesario. Parto individualizado.
			+	Realizar TRA por riesgo de reinfección con relaciones naturales
Sífilis	+			Tratamiento médico previo,
		+		Tratamiento médico previo,
			+	Tratamiento médico previo y posteriormente relaciones naturales
CMV	+			No en infección activa (IgM) o reciente (seroconversión Ig G) esperar. Si en infección antigua IgG(+)
		+		No en infección activa (IgM) o reciente (seroconversión Ig G) esperar. Si en infección antigua IgG(+)
			+	Muy bajo riesgo de reinfección, relaciones naturales

enfermedades de transmisión sexual (CMV, hepatitis C, VHS) en personas VIH+ hace que la utilización de técnicas de reproducción asistida sea recomendada en estas parejas donde ambos miembros de la pareja son seropositivos y tienen deseos reproductivos.

### **HEPATITIS B Y REPRODUCCIÓN ASISTIDA.**

La existencia de una vacuna frente a la hepatitis B facilita la actitud a tomar en parejas con deseos reproductivos serodiscordantes a la hepatitis B en la que el varón es seropositivo, pues la vacunación prevendría la transmisión a la mujer. En parejas donde es la mujer la seropositiva, la transmisión vertical va a depender de la actividad de la enfermedad, siendo del 2-15% en mujeres AgHBs+ AgHBe- DNA VHB-, y del 80-90% en mujeres AgHBs+ AgHBe+ DNA VHB+. Por esto la actitud a tomar sería retrasar la aplicación de la técnica de reproducción asistida hasta que la carga viral sea baja, y previendo la inmunoprofilaxis del recién nacido (23). Cuando los dos miembros de la pareja son AgHBs+ existe la posibilidad, aunque rara, de reinfección por otros subtipos de VHB, por lo que es recomendable la aplicación de técnicas de RA en estas parejas con deseos reproductivos, además de las medidas comentadas anteriormente.

### **HEPATITIS C Y RA**

En caso de parejas serodiscordantes al virus de la hepatitis C (VHC) con deseos reproductivos debemos valorar siempre el estado de la enfermedad. Así, en el caso de varón seropositivo a VHC y mujer seronegativa, y dado que al contrario del VHB no disponemos de una vacuna, se hace necesario un adecuado procesamiento del semen previo a su uso en TRA (swim-up + gradientes de densidad y comprobación mediante PCR de ausencia de VHC RNA en la muestra a utilizar), ya que se encuentra VHC RNA en el semen del 5% de varones seropositivos (24). La presencia en semen del VHC depende de la carga viral sérica del paciente, siendo rara su presencia en semen de varones con menos de un millón de copias/mL, por lo que algunos autores aconsejan en varones con más número de copias tratamiento previo a la TRA (25).

La hepatitis C no empeora con el embarazo ni las gestaciones en mujeres con hepatitis C presentan más complicaciones que en las mujeres seronegativas. La transmisión vertical en mujeres seropositivas depende

de la carga viral y ocurre principalmente durante el parto (26). En mujeres HCV RNA negativo la transmisión es <1%, en mujeres con menos de un millón de copias es del 0-5% y con más de un millón de copias del 10-20% (27). Por esto se recomienda que en caso de parejas con deseos reproductivos y en los que es necesario realizar TRA en que la mujer es VHC RNA positivo con más de un millón de copias por mL se debe consultar a un hepatólogo con la idea de instaurar algún tratamiento que disminuya la carga viral (28), y una vez conseguido este objetivo se realice la TRA.

Por último ante parejas en que los dos miembros son seropositivos VHC, y dada la alta variabilidad genética del VHC en un mismo individuo (Cuasiespecies) y a la existencia de varios subtipos de VHC (29), existe la posibilidad de reinfección de algún miembro de la pareja, por lo que debería recomendarse la aplicación de TRA a estas parejas con las medidas anteriormente expuestas. En España el subtipo más frecuente de VHC es el 1b, siendo lamentablemente el más resistente al tratamiento con interferón.

### **SÍFILIS Y RA.**

Ante pacientes estériles con test serológicos positivos de sífilis se realizaran estudios sobre el estado de la enfermedad y se evaluará la conveniencia de instaurar tratamiento médico. Una vez aplicado y confirmado la eficacia del tratamiento se procederá a la realización de la TRA correspondiente.

### **CITOMEGALOVIRUS Y RA.**

Ya hemos comentado la alta prevalencia de seropositivos a CMV en parejas de RA, cuando analizamos el screening de donantes. En un 40% de varones seropositivos se detecta por PCR DNA de CMV en semen (9), teniendo la mitad de estos eyaculados cultivo positivos (30). La mayoría de los cultivos seminales positivos se encuentran en varones que son Ig M o Ig G recientes a CMV, es decir en infecciones activas o recientes (31, 7, 8, 10). Por lo que a la hora de abordar a una pareja con el varón seropositivo a CMV y la mujer negativa debemos determinar si es infección activa o reciente (Ig M o seroconversión Ig G reciente) y en caso de serlo esperar unos meses a que la infección se haga antigua y disminuya considerablemente la posibilidad de aparecer CMV en semen.

El principal problema en la transmisión vertical del CMV ocurre cuando una mujer seronegativa contrae la enfermedad estando embarazada, si esto ocurre en mujeres seropositivas la transmisión vertical ocurre en menos del 1% con leves consecuencias para el feto. Así toda mujer seropositiva a CMV Ig G antigua podrá someterse a RA sin apenas riesgos. Cuando los dos miembros de la pareja son seropositivos CMV Ig G existe, aunque remota la posibilidad de reinfección con una cepa diferente de algún miembro de la pareja (8). Para hacernos idea de lo escaso de este riesgo basta comentar que en trasplante de órganos suele emparejarse donante y receptor seropositivo a CMV.

### TRANSMISIÓN A TERCEROS.

Cuando se trata a individuos seropositivos mediante TRA, existe la posibilidad de transmisión a otros pacientes sometidos a dichas técnicas en dos momentos claves: durante la crioconservación de semen o embriones y durante procedimientos quirúrgicos como el rescate folicular. En cuanto a la primera posibilidad no se ha descrito en reproducción, pero sí la transmisión de hepatitis B en medula ósea crioconservadas en nitrógeno líquido (32), lo que nos debe llevar a diversas recomendaciones. Todo individuo que vaya a congelar algún material biológico debe ser sometido a estudios serológicos de VIH, Hepatitis y lues. En caso de tener que almacenar muestras de individuos seropositivos debe almacenarse en bombonas individuales para cada enfermedad infecciosa. El riesgo de contaminación es igual en criotubos que en pajuelas, e independiente del sellado de estas con polivinilo u otro material, lo realmente importante es el cuidado en el llenado de la pajuela o criotubo. Cada determinado tiempo debe vaciarse y limpiarse las bombonas de almacenamiento de material biológico (27).

El otro momento clave en la transmisión de enfermedades infecciosas en la aplicación de TRA es durante la realización de técnicas quirúrgicas. Así Lesourd et al. (33) han descrito recientemente la transmisión de hepatitis C a dos mujeres que fueron sometidas a punción folicular justo después de ser sometida a esta técnica una paciente con hepatitis C. Tras un exhaustivo análisis de estos casos los autores responsabilizan a procedimientos auxiliares más que al laboratorio de FIV o al procedimiento quirúrgico en sí de dicha transmisión.

### RIESGOS DE TRANSMISIÓN AL PERSONAL SANITARIO.

El riesgo de infección del personal del laboratorio de reproducción es 10 veces mayor que la población general y tres veces mayor que otros trabajadores sanitarios (34). El riesgo de infección tras una punción accidental es del 2-40% para la hepatitis B, 3-10% para la hepatitis C y del 0,2-0,5 % para HIV (35). Ante este panorama es lógico que se extreme la precaución en el trabajo cotidiano y no sólo a la hora de tratar a pacientes seropositivos. Tanto la OMS (36) como lo AFS (37) han editado guías y recomendaciones para el manejo de material biológico reproductivo. Nos gustaría destacar dos aspectos uno la necesidad de vacunación frente a la hepatitis B de todo el personal sanitario, y la prohibición por AFS y el Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Laboral de Estados Unidos de pipetear con la boca (38).

En un futuro no muy lejano a la hora de analizar las enfermedades infecciosas y las TRA deberemos incluir nuevos patógenos los cuales actualmente desconocemos muchos aspectos de su epidemiología y transmisión sexual como los virus de la hepatitis G y TT, virus herpes humano tipo 8, papiloma virus, virus linfotrófico T humano o priones. Sin embargo nunca deberemos olvidar que la decisión de asumir determinado riesgo debe ser de la pareja, debiendo el clínico informar objetivamente de todos los pormenores de las enfermedades infecciosas.

### BIBLIOGRAFÍA

1. **Van den Eede B.:** Investigation and treatment of infertile couples: ESHRE guidelines for good clinical and laboratory practice. Hum Reprod, 1995, 10:1246-1271.
2. **Expert Advisory Group.:** Chlamydia trachomatis Summary and conclusions of CMO s expert advisory group. Department of Health, London , UK. 1998, pp 1-22.
3. **American Fertility Society.:** New guidelines for the use of semen donor insemination: 1993. Fertil Steril 1993;59 supplement 1.
4. **Barratt C, Englert Y, Gottlieb C, Jouannet P.:** Gamete donation guidelines. The Corsendonk consensus document for the European Union. Hum Reprod, 1998, 13 supplement 2:7-9.
5. **British Andrology Society.** British Andrology Society .:Guidelines for the screening of semen donors for donor insemination. Hum Reprod,1999, 14:1823-1826.
6. **Liesnard CA.:** Screening of semen donors for infec-

- tious diseases. *Hum Reprod*, 1998, 13 supplement 2:12-24.
7. **Prior JR, Morroll DR, Birks AG et al.:** The screening for cytomegalovirus antibody in semen donors and recipients within a donor insemination programme. *Hum Reprod*, 1994, 9:2076-2078.
  8. **Liesnard CA, Revelard P, Englert Y.:** Is matching between women and donors feasible to avoid cytomegalovirus infection in artificial insemination with donor semen?. *Hum Reprod*, 1998, 13 supplement 2:25-31.
  9. **Witz CA, Duan YD, Burns WN, Atherton SS, Schenken RS.:** Is there a risk of cytomegalovirus transmission during in vitro fertilization with donated oocytes?. *Fertil Steril*, 1999, 71:302-307.
  10. **Le Lannou D, Thépot F, Jouannet P.:** Multicentre approaches to donor insemination in the French CECOS Federation: Nationwide evaluation, donor matching, screening for genetic diseases and consanguinity. *Hum Reprod*, 1998, 13 supplement 2:35-49.
  11. **Moore DE, Ashley RL, Zarutskie PW et al.:** Transmisión of genital herpes by donor insemination. *J Am Med Assoc*, 1989, 261:3441-3443.
  12. **Mandelbrot L, Heard I, Henrion-Geant E, Henrion R.:** Natural conception in HIV-negative women with HIV-infected partners. *Lancet*, 1997, 349:850-851.
  13. **Quinn TC, Waver MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F et al.:** Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med*, 2000, 342:921-929.
  14. **Semprini AE, Fiore S, Savasi S, Ravizza M, Pardi G.:** Assisted conception to reduce the risk of male-to-female sexual transfer of HIV in serodiscordant couples: an update (abstract). Presented at the 1998 Symposium on AIDS in Women, 1998, Sao Paulo, Brazil, September 14-15.
  15. **Marina S, Marina F, Alcolea R.:** Human immunodeficiency virus type 1-serodiscordant couples can bear healthy children after undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril*, 1998, 70:35-9.
  16. **Dornadula G, Zhang H, VanUitert B, Stern J, Livornese L, Ingerman MJ et al.:** Residual HIV-1 RNA in blood plasma of patients taking suppressive highly active antiretroviral therapy. *JAMA*, 1999, 282:1627-1632.
  17. **Gupta P, Mellors J, Kingsley L et al.:** High viral load in semen of human immunodeficiency virus type 1-infected men at all stages of disease and its reduction by therapy with protease and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Virol*, 1997, 71:6271-6275.
  18. **Marina S, Marina F, Alcolea R, Nadal J, Expósito R, Huguet J.:** Pregnancy following intracytoplasmic sperm injection from an HIV-1-seropositive man. *Hum Reprod*, 1998, 13:3247-3249.
  19. **Abusheikha N, Akagbosu F, Marcus S, Lass A, Cousins C, Brinsden P.:** Screening infertile couples for HIV Infection. *Fertil Steril*, 1998, 70:785-786.
  20. **Anderson DJ.:** Assisted reproduction for couples infected with the human immunodeficiency virus type 1. *Fertil Steril*, 1999, 72:592-594.
  21. **Minkoff H, Santoro N.:** Ethical considerations in the treatment of infertility in women with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 2000, 342:1748-1750.
  22. **Jouannet P, Dulioust E, Kunstmann JM, Tachet A, Heard I, Salmon D et al.:** Management of fertile and infertile HIV positive patients wanting to become parents. IN: *Fertility and Reproductive Medicine*. 1998. Eds: Kempers RD, Cohen J, Haney AF, Younger JB. Amsterdam: Elsevier, pp 487-495.
  23. **Federation des BLEFCO.:** Propositions d'attitudes en matière de dépistage des hépatites B et C préalables tentatives d'AMP intracouple. *Contracept Fertil Sex*, 1997, 25:313-324.
  24. **Levy R, Tardy JC, Bourlet T, Cordonier H, Mion F, Lornage J et al.:** Transmission risk of hepatitis C virus in assisted reproductive techniques. *Hum Reprod*, 2000, 15:810-816.
  25. **Duffaut M, Valla D.:** Procréation médicalement assistée et infection par le virus de l'hépatite C. *Contracept Fertil Sex*, 1997, 25:534-537.
  26. **Gibb DM, Goodall RI, Dunn DT, Healy M, Neave P, Cafferkey M, et al.:** Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet*, 2000, 356:904-907.
  27. **Steyaert SR, Leroux-Roels GG, Dhont M.:** Infections in IVF: review and guidelines. *Hum Reprod Update*, 2000, 6:432-441.
  28. **Lo O, Fernández M.:** Tratamiento de las hepatitis crónicas víricas. *Medicine*, 2000, 8:686-692.
  29. **García-Samaniego J, Soriano V.:** Biología de los virus de la hepatitis. *Medicine*, 2000, 8:669-676.
  30. **Mansat A, Mengelle C, Chalet M, Boumzembra A, Miesusset R, Ouel J et al.:** Cytomegalovirus detection in cryopreserved semen samples collected for therapeutic donor insemination. *Hum Reprod*, 1997, 12:1663-6.
  31. **Bantel-Schaal U, Neumann-Haefelin D, Schieferstein G.:** Cytomegalovirus is absent from semen of a population of men seeking fertility evaluation. *J Infect Dis*, 1993, 168:519-520.
  32. **Tedder RS, Zuckerman MA, Goldstone AH et al.:** Hepatitis B transmission from contaminated cryopreservation tank. *Lancet*, 1995, 346:137-140.
  33. **Lesourd F, Izopet J, Mervan C, Payen JL, Sandres K, Monrozier X et al.:** Transmissions of hepatitis C virus during ancillary procedures for assisted conception. *Hum Reprod*, 2000, 15:1083-1085.

34. **Sewell DL.:** Laboratory-associated infections and bio-safety. Clin Microbiol Rev, 1995, 8:389-405.
35. **Gerberding JL.:** Management of occupational exposures to bloodborne viruses. N Engl J Med,1995 332:444-451.
36. **WHO.:** Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. Cambridge:Cambridge University Press, 1999.
37. **American Fertility Society.:** Guidelines for human embryology and andrology laboratories. Fertil Steril, 1992, 58 supplement1.
38. **Gerrity M.:** Legislative efforts affecting the reproductive biology laboratory. Curr Opin Obstet Gynecol, 1993, 5:623-629.