

COMMUNICATION

Trente années d'évolution dans la prise en charge des personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine désirant devenir parents : un changement de paradigme

MOTS-CLÉS : INFECTIONS À VIH. TRANSMISSION VERTICALE DE MALADIE INFECTIEUSE. TRANSMISSION SEXUELLE. COMPORTEMENT PROCRÉATIF

Thirty years of evolution in the care of people living with the human immunodeficiency virus wishing to have child: a paradigm shift

KEY-WORDS : HIV INFECTIONS. INFECTIOUS DISEASE TRANSMISSION, VERTICAL. SEXUAL TRANSMISSION. REPRODUCTIVE BEHAVIOR

Louis BUJAN *

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Dans les premières années de l'apparition de l'épidémie de SIDA, le risque de transmission sexuelle et de transmission verticale de la mère à l'enfant a été un frein pour la procréation chez les personnes vivant avec le VIH. A partir des années 90, les traitements antirétroviraux ont permis de réduire le risque de transmission verticale de la mère à l'enfant. L'assistance médicale à la procréation (AMP) s'est développée pour permettre aux couples sérodifférents de procréer tout en minimisant le risque de contamination de la partenaire. Par la suite une meilleure connaissance de l'excrétion virale, l'apparition des traitements hautement actifs, les résultats des études épidémiologiques ont permis d'envisager une procréation naturelle chez les couples sérodifférents. De nos jours, les couples sérodifférents, dont la personne vivant avec le VIH est sous traitement efficace, peuvent envisager de procréer naturellement. Dans ce cas ils n'auront recours à l'AMP que s'ils présentent une infertilité.

* Médecine de la reproduction, Pôle femme mère couple, Hôpital Paule de Viguier, Toulouse, et Groupe de recherche en fertilité humaine (EA3694), Université Toulouse III Paul Sabatier.

Tirés-à-part : Professeur Louis BUJAN, même adresse

Article reçu le 26 septembre 2016, accepté le 7 novembre 2016

Ainsi, d'interdite puis d'assistée la procréation est revenue dans le champ de l'intime et le couple sera libre de choisir en pleine autonomie son mode de procréation. Cependant, si cette situation est réelle pour les pays développés, il existe de par le monde une iniquité d'accès au dépistage et aux traitements qui freine grandement cette évolution et pose des problèmes de santé publique.

SUMMARY

In the first years of the AIDS epidemic, risks of sexual transmission and vertical transmission from mother to child acted like a brake on procreation for people living with AIDS. In the 90's, antiretroviral treatments allowed to lower the risk of vertical transmission from mother to child. Assisted Reproductive technologies (ART) thrived to allow serodiscordant couples to procreate whilst minimizing contamination risks for the female partner. Subsequently better knowledge of viral excretion, therapeutic progress with the appearance of highly active treatments and results of epidemiologic studies have allowed to consider natural conception in serodiscordant couples. Nowadays serodiscordant couples, in which the person living with HIV is under efficient treatment, can consider conceiving naturally. In this case they will resort to ART only if they have an infertility problem. Thus, from forbidden to assisted, procreation has come back to the field of intimacy and the couple will be free to choose in full autonomy it's way of procreation. However, if this situation is true for developed countries, there exists in the world an inequity in access to screening and to treatments which greatly hinder this evolution and poses considerable public health challenges.

INTRODUCTION

Le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) et le virus responsable de ce syndrome (VIH) ont été identifiés il y a un peu plus de trente ans. La présence du virus dans le sperme a rapidement permis d'identifier que la transmission pouvait être sexuelle. Devant l'absence de traitement et le pronostic sombre de cette infection associé à un risque de contamination mère-enfant, l'infection chez l'homme ou chez la femme apparaissait dès lors comme un obstacle à la procréation. Par la suite, de meilleures connaissances de la physiopathologie de l'infection et les progrès thérapeutiques ont permis de transformer le pronostic : de maladie fatale, l'infection par le VIH est devenue une maladie chronique contrôlée. Dans ce contexte, de nouvelles perspectives peuvent être envisagées pour les couples désirant procréer dont l'un des membres est infecté. Ainsi dès les années 1990, une prise en charge de ces couples a commencé graduellement à se mettre en place dans certains pays. Ces nouvelles mesures n'ont pas manqué de susciter de nombreux débats sur la légitimité de procréer compte tenu du pronostic de la maladie et du risque de transmission de l'infection, au partenaire non infecté ou à l'enfant à venir, qui, bien que diminué, persistait théoriquement. Plus récemment, l'efficacité accrue des traitements a permis un contrôle de la charge virale, a amélioré le pronostic et diminué le risque de transmission. Ces progrès ont largement changé la prise en charge des couples dont l'un des partenaires est infecté par le VIH : d'interdite dans les années 1980 à médicalement assistée ensuite, la procréation a pu, plus récemment, être envisagée

naturellement. Cela donne de nombreuses possibilités aux couples désirant procréer même si de nombreuses questions demeurent.

Les années 80-90, l'émergence de l'épidémie VIH : une situation d'urgence suivie de quelques propositions

Le premier cas de SIDA a été décrit en 1982 chez un patient homosexuel. D'autres cas ont été également décrits chez des patients qui avaient reçus des produits sanguins. En 1984, le virus est mis en évidence dans le sperme. Ainsi très rapidement deux modes de contamination sont identifiés : sexuel et sanguin. Par ailleurs, des contaminations de la femme secondaires à des inséminations ont été rapportées. Ainsi, l'assistance médicale à la procréation (AMP) n'apparaît pas alors possible à la communauté médicale lorsqu'un des partenaires est infecté par le VIH. Deux questions sont en effet importantes : 1) le risque de transmission verticale de la mère à l'enfant qui en absence de traitement est de 25-30 % et 2) le risque de transmission horizontale entre partenaires. Il faut noter que le pronostic de l'infection est très grave, la durée moyenne de vie étant alors d'environ 10 ans en absence de traitement efficace. À cette époque le fait qu'il s'agissait d'une maladie létale avec un mode de transmission sexuelle dont les premiers cas avaient été décrits chez des homosexuels suscitait la peur et entraînait une profonde discrimination sociale.

En raison du risque de transmission verticale, en 1985 le CDC (*Centers for Disease Control and prevention USA*), le collège des gynécologues et obstétriciens américains découragent les femmes de procréer et proposent l'interruption de grossesse aux femmes enceintes lors d'une infection par le VIH. De nombreux pays ont suivi ces recommandations jusqu'à l'arrivée de protocoles de traitements antirétroviraux qui ont permis d'abaisser considérablement le risque de transmission verticale, mère-enfant, malgré les interrogations sur de possibles effets sur le fœtus des traitements pris pendant la grossesse.

La description de contaminations de la femme par des inséminations a conduit le CDC à rejeter cette technique. La Société Américaine de Fertilité suggérait, en 1994, pour les couples désirant devenir parents, le recours à des spermatozoïdes de donneur ou l'adoption si l'homme était infecté par le VIH.

En France, dans les années 1980-90, trois options étaient envisagées pour les couples désirant avoir un enfant et dont l'homme était infecté par le VIH : l'adoption ou les rapports non protégés au moment de l'ovulation afin de minimiser les risques ou l'insémination avec spermatozoïdes de donneur. Dans le cas où la femme était infectée le risque de contamination verticale à l'enfant était le problème majeur et en règle générale aucune aide médicale à la procréation n'était proposée. A notre connaissance aucun couple n'a pu adopter dans ce contexte là où le pronostic vital apparaissait limité et où une véritable discrimination existait pour les personnes infectées par le VIH.

Les couples qui choisissaient les rapports non protégés pour concevoir prenaient le risque de contamination de la partenaire non infectée. Les études de cohortes de

couples sérodifférents montraient que le risque moyen de contamination était de 1 %. Le suivi de femmes ayant choisi de concevoir en ayant des rapports non protégés durant l'ovulation en France rapportait 4 cas de contaminations [1]. Le fait que ces contaminations aient eu lieu en dehors du rapport fécondant soulignait le risque du message délivré (ayez un rapport non protégé au moment de l'ovulation) qui venait créer une brèche psychologique dans la pratique et la politique de prévention. C'est pour cette raison qu'en 1998 le Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) déclarait que cette méthode était à proscrire.

Dans les années 80-90, un programme d'insémination avec spermatozoïdes de donneur a été mis en place au CECOS de Cochin pour les couples sérodifférents dont l'homme était infecté par le VIH [2]. Si certains couples ont pu devenir parents grâce à ce programme il faut noter que beaucoup de ces couples, *a priori* fertiles, désirant procréer avec leur patrimoine génétique, ne se sont pas inscrits dans cette méthode la percevant comme une discrimination supplémentaire.

À la fin des années 80, une équipe pionnière développe, en Italie, une méthode d'inséminations intra-conjugales en utilisant des spermatozoïdes spécifiquement isolés (i.e. « lavage du sperme ») afin de permettre aux couples dont l'homme est infecté par le VIH de procréer [3]. Bien que le débat scientifique sur la possible intégration du virus dans le spermatozoïde ne soit pas clos et malgré l'absence, à ce moment-là, des techniques de détection du génome viral, ce programme a été proposé afin de réduire le risque de contamination de la partenaire. Cette prise en charge a été largement débattue dans la communauté médicale. Aucune contamination n'a été rapportée et ces travaux ont été confortés par les résultats d'une équipe espagnole ayant procédé à 101 cycles d'inséminations sans qu'aucune contamination ne survienne [4]. Une équipe française n'a également pas rapporté de contaminations mais sur une petite série (11 inséminations) [5].

Durant les années 90 les traitements antirétroviraux commencent à faire preuve d'efficacité. Dans un premier temps il est montré que la transmission verticale de la mère à l'enfant peut être diminuée de 25 à 8 % puis à 1-2 % sous traitement [6]. Le CDC modifie sa position et recommande que la femme infectée par le VIH soit informée des différentes options thérapeutiques et de leurs efficacités lui permettant de mener une grossesse tout en minimisant le risque pour l'enfant. Enfin, à partir de 1996 vont se développer les traitements antirétroviraux hautement actifs (HAART : *Highly Active Antiretroviral Therapy*) qui vont très concrètement changer le pronostic de l'infection [7].

En 1997, nous avons organisé, avec le Dr A. Berrebi, à Toulouse, les premières journées pluridisciplinaires nationales avec la participation d'équipes étrangères sur désir d'enfant et VIH. Les recommandations à l'issue de ces deux jours de riches débats reconnaissaient la possibilité de la prise en charge en AMP (Assistance Médicale à la Procréation) des couples avec un homme infecté par le VIH dans le cadre de protocoles de recherche clinique. Le CCNE et le Conseil National du SIDA ont, en 1998, également donné des avis dans le même sens.

Les années 2000 : l'assistance médicale à la procréation

Grâce aux progrès thérapeutiques et à l'amélioration notable du pronostic vital, plusieurs auteurs considèrent qu'il est temps de redéfinir la question éthique et plaident pour une prise en charge des couples sérodifférents pour le VIH. Ryan K.J., en 2001, propose que le regard sur les personnes infectées par le VIH change et que le VIH ne soit plus une métaphore de la dégradation morale ou de l'auto-destruction [8].

En France, deux protocoles de prise en charge des couples séro-différents, dont l'homme est infecté par le VIH, ont été soumis à l'ANRS (Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites) en 1999. L'un à l'hôpital Cochin à Paris propose la mise en œuvre de la fécondation *in vitro* (FIV) avec la technique de l'injection d'un spermatozoïde dans l'ovocyte (ICSI : *Intra-Cytoplasmic Sperm Injection*) (ANRS092), l'autre dans notre équipe propose la mise en œuvre d'inséminations intra-utérines (IU) (ANRS096) de spermatozoïdes préalablement préparés suivant les méthodes de centrifugation du sperme et migration ascendante des spermatozoïdes (i.e. « lavage du sperme de Semprini ») [9].

Le risque de retrouver du VIH après préparation de sperme a été débattu, certains groupes ayant rapporté la détection de génome viral après « lavage du sperme » mais dans des circonstances particulières comme des expériences *in vitro* d'ajout de virus dans le sperme [10] ou en utilisant des PCR nichées (*nested PCR*) pour mettre en évidence le génome viral [11] dont on ne peut exclure les faux positifs. Dans un premier temps nous avons démontré l'efficacité des méthodes de « lavage du sperme » pour obtenir des populations de spermatozoïdes indemnes de toute présence de génome viral [12].

Plusieurs groupes, la majorité en Europe, dont le nôtre, ont, dans les années 2000, rapporté les résultats de la prise en charge des couples VIH-sérodifférents en assistance médicale à la procréation [9, 13-15]. Quand l'homme est infecté par le VIH, la prise en charge utilise la méthode de lavage du sperme décrite par Semprini *et al.* [3] et différentes techniques d'AMP bien que celle utilisée majoritairement soit celle des inséminations intra-utérines. La procréation chez ces couples apparaît donc possible et avec une bonne efficacité [9, 16]. Les résultats de 8 centres européens inclus dans le réseau CREAThE (*Centre for Reproductive Assistances Techniques in HIV in Europa*) montraient pour la première fois, en se basant sur le plus grand nombre de tentatives d'AMP alors publié, que l'AMP utilisant la méthode « lavage du sperme » réduisait significativement le risque de contamination de la partenaire lorsque l'homme était infecté par le VIH [17]. Aucune contamination n'était notée et l'étude montrait un risque égal à 0 (Intervalle de confiance 95 % : 0 — 0.09 %) significativement différent du risque de la transmission sexuelle homme-femme lors de rapports intra-vaginaux chez des couples stables sérodifférents, avant l'ère des traitements antiretroviraux hautement actifs, qui est de l'ordre de 0.1 % (revue Baeten *et Overbaugh*, [18]). Plus récemment, une revue de plus de vingt programmes

d'AMP chez les couples VIH-sérodifférents a également montré l'efficacité de tels programmes avec aucune transmission au cours de 9466 cycles d'AMP [19].

Au cours des années 2000 les méthodes de détection des génomes du virus VIH se sont améliorées et dans le contexte de la prise en charge en AMP nous avons proposé un contrôle de qualité au niveau européen [20, 21].

Les traitements antirétroviraux diminuent la charge virale séminale jusqu'à des niveaux indétectables pour la majorité des patients [22, 23]. Toutefois le virus peut être excrété dans le sperme de façon intermittente [24-27] et du génome viral a pu être détecté chez des patients sous traitement efficace (HAART) même si la charge virale plasmatique est indétectable [28-33]. Ainsi, la mise en évidence d'excrétion intermittente d'ARN du VIH à de faibles niveaux (Blips) laisse craindre un doute sur le risque de transmission du VIH à la partenaire dans de telles situations malgré l'HAART. Cependant, le fait qu'aucune étude épidémiologique n'a, à ce jour, rapporté un seul cas de contamination de la partenaire dans le contexte d'un traitement efficace (HAART) fait apparaître ce risque comme seulement théorique.

Durant cette période, plusieurs questions ont été soulevées sur les liens traitements/VIH/fonction gonadique chez l'homme et la femme. Nous avons montré une altération des caractéristiques du sperme chez les patients VIH [34]. Elles ont été retrouvées également par d'autres études, la plupart rapportant une diminution du volume de l'éjaculat et du nombre de spermatozoïdes mobiles. Les causes de ces altérations peuvent être infectieuses ou/et secondaires au traitement sans que cela soit précisément démontré. Certains traitements affectent le sperme *in vitro* et *in vivo* [35, 36]. La question se pose également pour la fonction ovarienne qui semble elle aussi affectée par les traitements ou/et l'infection VIH.

La fin des années 2000 : la conception naturelle ? « *Licence to love* »

Suite aux progrès thérapeutiques et à l'amélioration des connaissances sur l'excrétion du VIH dans le sperme, la question de la conception naturelle est posée en 2006-2007. Pietro Vernazza [37] suggère que les couples dont l'homme est infecté par le VIH pourraient procréer sans l'aide de l'AMP : n'est-ce pas le temps de la « *licence to love* » ? Un groupe espagnol pose la même question en permettant la procréation naturelle suivie d'une surveillance à ces couples [38]. En 2008, la commission Suisse pour le VIH déclare : « une personne infecté par le VIH sous HAART et ayant une charge virale plasmatique indétectable depuis plus de six mois sans infection génitale ne peut contaminer son partenaire ». Cette déclaration, connue sous le nom des recommandations suisses [39], a été l'objet de débat mais a ouvert la voie vers la conception naturelle. Ces recommandations étaient basées sur les résultats d'études épidémiologiques qui montraient qu'un traitement efficace du VIH réduisait drastiquement le risque de contamination au sein de couples sérodifférents et qu'aucune contamination n'était survenue lorsque l'homme avait une charge virale sanguine indétectable (revue : Attia *et al.* [40]). Par ailleurs, une

modélisation montrait que le risque de contamination était directement en relation avec la charge virale séminale.

À ce jour, un seul cas de transmission sexuelle, au sein d'un couple, a été décrit alors que l'homme porteur du VIH était sous HAART et avait une charge virale sanguine indétectable mais dans la situation particulière d'un couple homosexuel [41]. Toutefois, le commentaire éditorial précise que la contamination avant le traitement ne semble pas pouvoir être totalement exclue dans ce cas et insiste sur le fait que tout cas de transmission qui surviendrait dans ces circonstances doit être parfaitement étudié et doit être rapporté.

Plus récemment, Rodger *et al.* [42] rapportent les résultats de l'étude Partner d'une cohorte de couples sérodifférents ayant un suivi médian de 1.3 ans. Le partenaire infecté avait des charges virales inférieures à 200 copies et le couple n'utilisait pas de préservatif. Chez les 548 couples hétérosexuels suivis une seule contamination est survenue mais l'étude phylogénétique du virus a montré qu'il n'y avait pas de lien avec le virus de la personne infectée. Ainsi, cette étude confirme que le traitement efficace de l'infection réduit considérablement le risque de transmission sexuelle du virus.

Les résultats des études épidémiologiques et les essais thérapeutiques vont ensuite être riches d'enseignements. En 2011 Cohen *et al.* démontrent que plus le traitement antirétroviral est introduit tôt, plus le risque de contamination diminue. Ainsi, le concept « le traitement comme prévention » apparaît [43]. Cette notion très importante en santé publique va modifier la prise en charge des patients vivant avec le VIH.

Plus récemment, la question d'un traitement visant à protéger la personne non infectée est posée : c'est le concept du « traitement de pré-exposition (PrEP : Preexposure prophylaxis) ». Une étude multi sites, randomisée, en double aveugle, conduite en Afrique auprès de couples sérodifférents a montré que le tenofovir ou l'association tenofovir-emtricitabine (TDF-FTC) administré en pré-exposition, réduit le risque de contamination du partenaire non infecté respectivement de 67 et 75 % [44]. Une autre étude, menée dans une population d'hommes homosexuels à comportement sexuel à risque, a montré que le risque de contamination était réduit de 44 % lorsque les hommes avaient un traitement de pré-exposition TDF-FTC.

Dès lors, la question d'utiliser la PrEP pour pouvoir concevoir s'est posée [45]. Deux groupes [46, 47] ont proposé un traitement de PrEP pour le partenaire non infecté de couples désirant procréer. Ces deux études incluant de petites séries de patients sous HAART répondant aux recommandations suisses ne permettent pas d'affirmer l'intérêt du traitement PrEP. Le CDC, aux États Unis, propose une information sur la PrEP pour les couples durant la conception, la grossesse et l'allaitement. Aucune conclusion basée sur les preuves n'est possible et l'opinion d'expert suggère que la PrEP peut être un outil supplémentaire pour réduire la transmission bien que son utilité, pour la personne non infectée dont le partenaire est sous HAART n'a pas été étudiée. Plus récemment, une modélisation de l'intérêt de la PrEP chez la femme non infectée d'un couple sérodifférent désirant procréer a été proposée. Il n'y a pas de

bénéfice du traitement de pré-exposition dans les conditions optimales (homme sous HAART, rapports non protégés au moment de l'ovulation), le bénéfice pouvant être présent dans les conditions non optimales. Les auteurs concluent que quel que soient les modalités thérapeutiques dans les conditions non optimales le risque de ne pas avoir d'enfant et d'être contaminée existe [48].

2016 : les couples sérodifférents ou séroconcordants VIH désirant procréer : un choix en toute liberté

Plusieurs possibilités existent pour ces couples désirant procréer tout en évitant le risque de contamination du partenaire non infecté et de l'enfant. Les couples doivent être informés des différentes possibilités et des conditions optimales pour devenir parents. Le statut immuno-virologique de la personne infectée, le statut de fertilité des deux membres du couple et leur éventuelle crainte seront au centre de la décision qu'ils pourront prendre à la suite des consultations avec les spécialistes de l'infection VIH et si besoin avec ceux spécialisés en reproduction.

Plusieurs situations existent :

Couple sérodifférent : Femme VIH+ / Homme VIH- : le risque est la contamination du partenaire, mais le risque principal reste la contamination de l'enfant. En accord avec les recommandations suisses, si la femme est traitée par HAART et a une charge virale plasmatique indétectable depuis au moins six mois, en absence d'infection génitale, les rapports non protégés sont envisageables. Si ces conditions ne sont pas réunies (par exemple traitement antirétroviral non totalement efficace), les auto-inséminations après apprentissage sont une bonne méthode pour obtenir une grossesse. Si certains praticiens plaident pour un bilan minimum de fertilité, d'autres considèrent que ces couples sont comme ceux qui arrêtent la contraception et ne doivent avoir un bilan de fertilité qu'après 6-12 mois. Si le couple choisit la méthode des auto-inséminations, un test post auto-insémination (test de Huhner) peut être intéressant de façon à vérifier l'effectivité de la méthode.

Deux points méritent d'être soulignés et pris en compte lors du conseil donné aux patients : l'âge de la femme qui peut être une limite pour la procréation et les éventuelles altérations de la fonction ovarienne secondaires à l'infection elle-même ou/et à son traitement.

Enfin, quelle que soit la méthode choisie pour concevoir, tout doit être mis en œuvre pour prévenir le risque de transmission verticale. Si la femme n'est pas traitée, le traitement antirétroviral est habituellement mis en place à la conception ou entre la 14^e et 24^e semaine de grossesse l'objectif étant d'obtenir une charge virale indétectable. Le suivi de la femme enceinte doit être l'affaire des spécialistes obstétriciens et infectiologues qui sauront adapter le traitement au cas par cas. La prise en charge de la femme et du nouveau-né au moment de l'accouchement sera également adaptée aux circonstances. Cela doit être clairement explicité à la femme avant la conception et dans ces conditions le risque de transmission verticale est inférieur à 1 %.

Couple sérodifférent : Homme VIH+ / Femme VIH-

Plusieurs options sont possibles pour procréer tout en évitant la contamination de la partenaire non infectée. Elles vont dépendre du statut immuno-virologique de l'homme et de l'efficacité du traitement. En accord avec les recommandations suisses, un homme sous traitement HAART, ayant une charge virale indétectable depuis au moins 6 mois et ne présentant pas d'infection génitale n'a pas de risque de contaminer sa partenaire. Toutefois, plusieurs questions se posent : 1) l'impact des infections ou inflammations génitales, facteurs de risque d'excrétion virale séminale connus, n'est pas connu chez les patients sous HAART, 2) comment s'assurer de l'absence d'infection ou inflammation génitale ?, 3) comment s'assurer que le traitement antiretroviral est efficace dans le plasma séminal. Bien que de petits pics d'excrétion brève du virus dans le sperme aient été décrits, il est probable que le niveau de la charge virale soit insuffisant pour craindre une contamination. Plus problématique sont les patients ayant un traitement efficace dans le sang et inefficace dans le sperme. Nous avons décrit le cas de deux patients chez lesquels la charge virale séminale était très élevée durant plus de 18 mois alors que la charge virale sanguine était indétectable peu de temps après la mise en place du traitement [31]. Heureusement ces cas sont exceptionnels. Malgré une exploration très complète de ces patients nous n'avons pas identifié la cause de cette discordance entre compartiment sanguin et séminal si ce n'est qu'au moment de la mise sous traitement ils avaient de très fortes charges virales séminales supérieures à celles du sang. Dans ces conditions de charge virale élevée dans le plasma séminal, bien que leur infectiosité sous traitement HAART ne soit pas connue, le risque de contamination de la partenaire paraît présent.

Dans les circonstances non optimales, l'AMP avec le lavage du sperme reste la solution la plus sûre. L'avantage du PrEP dans les conditions optimales n'est pas à ce jour démontré, mais le traitement de pré-exposition pourrait être utilisé si le couple choisit de procréer naturellement dans des conditions non optimales.

Couple séroconcordant : Homme + / Femme +

Deux circonstances peuvent être présentes : couple ayant des rapports non protégés ou couple ayant des rapports protégés pour éviter un risque de surinfection. La deuxième circonstance est exceptionnelle. La première est la plus fréquente et le couple vient consulter après 1 à 2 ans de rapports non protégés. Ces couples doivent être pris en charge pour une infertilité. Les préparations spécifiques de sperme et les méthodes d'AMP seront fonction du bilan d'infertilité.

Couple sérodifférent ou séroconcordant présentant une infécondité

Le diagnostic d'infertilité de couple sera posé devant une absence de grossesse après 1 ou 2 ans de rapports non protégés sans contraception, ou devant des antécédents représentant un risque pour la fertilité, ou devant les résultats d'examens effectués

avant des auto-inséminations ou un lavage de sperme. Les investigations seront les mêmes que celles des couples consultant pour infertilité. Il convient de tenir compte de l'action de certains antirétroviraux sur la fonction ovarienne ou celle du spermatozoïde. La méthode d'AMP sera adaptée au cas par cas en fonction des résultats des examens permettant l'exploration du couple. Si une oligospermie est constatée la méthode de l'ICSI sera utilisée. S'il existe une absence de spermatozoïdes dans l'éjaculat, suite à un diagnostic étiologique précis, une biopsie testiculaire ou un prélèvement épидидymaire peuvent être possible, suivant un protocole particulier, afin d'obtenir des spermatozoïdes utilisables en ICSI [49]. Nous avons ainsi obtenu les premiers enfants dans ce contexte.

À ce jour, l'AMP pour les couples à « risque viral » est utilisée maintenant depuis plus de 15 ans et des recommandations sur les bonnes pratiques à mettre en œuvre ont été publiées. Elles ont pour objectif de minimiser le risque de transmission au sein du couple, de protéger les autres gamètes et embryons du centre d'AMP et enfin de protéger le personnel. La prise en charge se fait en France dans des centres ayant déclaré cette activité, dénommée « AMP à risque viral ». Accueillir dans un circuit d'AMP, ou tout est fait pour éviter toute contamination, des couples porteurs de virus a demandé un changement culturel et la mise en place d'une équipe véritablement multidisciplinaire. Il n'y aucune raison pour refuser la prise en charge de tels couples en AMP et les centres ne pratiquant pas ces méthodes doivent néanmoins conseiller les couples et les adresser à des centres ayant mis en place ce type de prise en charge.

Questions persistantes et perspectives

Les connaissances sur les liens entre VIH et tractus génital, l'efficacité des traitements dans ce même tractus génital et les facteurs modulant l'infectiosité ont nettement progressées ces deux dernières décennies. Cependant de nombreuses questions sont toujours incomplètement élucidées : quelle est l'origine de petites et intermittentes excréation du VIH dans le sperme chez les patients sous traitement, quelles sont les conséquences d'un défaut de compliance dans le traitement sur la réplication virale dans le tractus génital, quelles sont les nouvelles molécules anti-rétrovirales ayant la plus grande efficacité dans ce compartiment, quels sont les facteurs du sperme modulant l'infectiosité du virus. Répondre à ces questions est de première importance afin de comprendre la transmission sexuelle et de trouver les cibles thérapeutiques qui pourraient la limiter.

L'évolution dans les pays ayant accès aux médicaments et pouvant mettre en place le plus précocement possible des traitements efficaces (contrôlant la charge virale) après le diagnostic de l'infection verront la demande d'AMP des couples fertiles désirant avoir un enfant diminuer drastiquement. Le conseil délivré par les infectiologues ou les spécialistes de la reproduction devraient permettre aux couples de choisir leur mode de procréation. La vraie question est ici dans la formation des différents acteurs de cette prise en charge qui doit être adaptée à chaque cas.

De très grand progrès ont été réalisés dans les traitements de l'infection par le VIH depuis le début du *xxi*^e siècle. Des efforts doivent encore être faits afin de simplifier les traitements, les rendre les plus efficaces possibles tout en minimisant les effets secondaires permettant ainsi une bonne adhésion des patients au traitement. Par ailleurs, de nombreuses études récentes mettent en lumière la politique du traitement comme prévention ou la politique du traitement de pré-exposition (PrEP) notamment pour les groupes à risques. Les molécules permettant l'éradication du virus de l'organisme ou le vaccin protégeant contre l'infection restent à trouver.

Le regard de la société sur l'infection VIH a également largement changé depuis le début de l'épidémie. Le vocabulaire employé en témoigne : de « patients ayant le SIDA puis séropositifs ou infectés par le VIH » nous sommes passés aux termes « homme ou femme vivant avec le VIH ». Ce point positif d'un progrès dans l'acceptabilité sociale ne doit pas occulter qu'il est nécessaire de poursuivre les efforts de prévention et d'éviter de nouvelles contaminations en raison du passage de la maladie à la chronicité et de sa banalisation. Malgré cette évolution, l'on peut noter que la discrimination peut être toujours présente comme en témoigne une étude française récente sur l'emploi des personnes vivant avec le VIH [50]. Le défi est de supprimer toute discrimination.

Enfin, si les progrès sont évidents dans les pays développés, de nombreux défis persistent dans de nombreux pays de par le monde sur le dépistage des cas d'infection, l'accès aux traitements, l'accès à la médecine de la reproduction, la discrimination qu'elle soit sociale ou professionnelle. La dernière conférence internationale sur le SIDA qui vient de se tenir à Durban fait état d'environ 38 millions de personnes infectés dans le monde. De très importantes variations existent concernant la prévalence et la couverture thérapeutique entre les pays. L'inégalité d'accès aux soins est évidente.

Conclusion

Depuis le début de l'identification du VIH dans le sperme et la mise en évidence de la transmission sexuelle une longue route a été parcourue : d'une maladie mortelle l'infection par le VIH s'est transformée en affection chronique. Ce chemin a été rempli de nombreux obstacles, y compris dans notre pays, qui ont pu être surmontés non seulement par la motivation des équipes médicales mais aussi par une implication réelle et constante des patients qui ont été acteurs du changement. Bien que dans le passé de nombreux médecins se soient opposés à la prise en charge du désir d'enfant chez les couples sérodifférents, il n'y actuellement aucune raison de ne pas aider ces couples qui doivent avoir un conseil médical adapté à leur situation et plusieurs solutions peuvent leur être proposées. Toutefois, chez les hommes ou les femmes contrôlant leur virus grâce à l'efficacité du traitement, la procréation naturelle est maintenant possible. Les médecins, notamment ceux spécialisés en médecine de la reproduction, doivent savoir qu'aucun cas de contamination du partenaire n'a été mis en évidence dans les études épidémiologiques lorsque le

partenaire infecté était sous traitement antirétroviral efficace. Les spécialistes du VIH ou les spécialistes de la reproduction ont un rôle important de conseil auprès de leurs patients. Ce n'est qu'après information, que le couple pourra en toute autonomie choisir son mode de procréation. Si une infertilité est présente le couple doit être pris en charge dans des centres spécialisés.

RÉFÉRENCES

- [1] Mandelbrot L, Heard I, Henrion-Geant E, Henrion R. Natural conception in HIV-negative women with HIV-infected partners. *Lancet* 1997;349:850-1.
- [2] Kunstmann JM. La demande de don de sperme auprès des CECOS en raison d'une séropositivité au VIH isolée de l'homme. In: Premières journées nationales « Le désir d'enfant chez les couples VIH sérodifférents ». Toulouse, 1997.
- [3] Semprini AE. Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners. *Lancet* 1993;341:1343-4.
- [4] Marina S, Marina F, Alcolea R, Exposito R, Huguet J, Nadal J *et al.* Human immunodeficiency virus type 1-serodiscordant couples can bear healthy children after undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1998;70:35-9.
- [5] Brechard N, Galea P, Silvy F, Amram M, Chermann JC. [Study of HIV localization in sperm]. *Contracept Fertil Sex* 1997;25:389-91.
- [6] Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, Berrebi A, Benfla JL, Burgard M *et al.* Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *Jama* 2001;285:2083-93.
- [7] Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, Frederick T, Bertolli J, Lindegren ML *et al.* Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000;30 Suppl 1:S5-14.
- [8] Ryan KJ. Using metaphor to deal with human immunodeficiency infection and infertility. *Fertil Steril* 2001;75:859-60.
- [9] Bujan L, Pasquier C, Labeyrie E, Lanusse-Crousse P, Morucci M, Daudin M. Insemination with isolated and virologically tested spermatozoa is a safe way for human immunodeficiency type 1 virus-serodiscordant couples with an infected male partner to have a child. *Fertil Steril* 2004;82:857-62.
- [10] Hanabusa H, Kuji N, Kato S, Tagami H, Kaneko S, Tanaka H *et al.* An evaluation of semen processing methods for eliminating HIV-1. *Aids* 2000;14:1611-6.
- [11] Meseguer M, Garrido N, Gimeno C, Remohi J, Simon C, Pellicer A. Comparison of polymerase chain reaction-dependent methods for determining the presence of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus in washed sperm. *Fertil Steril* 2002; 78:1199-202.
- [12] Pasquier C, Daudin M, Righi L, Berges L, Thauvin L, Berrebi A *et al.* Sperm washing and virus nucleic acid detection to reduce HIV and hepatitis C virus transmission in serodiscordant couples wishing to have children. *Aids* 2000;14:2093-9.
- [13] Gilling-Smith C. HIV prevention. Assisted reproduction in HIV-discordant couples. *AIDS Read* 2000;10:581-7.
- [14] Ohl J, Partisani M, Wittmer C, Schmitt MP, Cranz C, Stoll-Keller F *et al.* Assisted reproduction techniques for HIV serodiscordant couples: 18 months of experience. *Hum Reprod* 2003; 18:1244-9.

- [15] Weigel MM, Gentili M, Beichert M, Friese K, Sonnenberg-Schwan U. Reproductive assistance to HIV-discordant couples-the German approach. *Eur J Med Res* 2001;6:259-62.
- [16] Bujan L, Sergerie M, Kiffer N, Moinard N, Seguela G, Mercadier B *et al.* Good efficiency of intrauterine insemination programme for serodiscordant couples with HIV-1 infected male partner: a retrospective comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;135:76-82.
- [17] Bujan L, Hollander L, Coudert M, Gilling-Smith C, Vucetich A, Guibert J *et al.* Safety and efficacy of sperm washing in HIV-1-serodiscordant couples where the male is infected: results from the European CREAThE network. *Aids* 2007;21:1909-14.
- [18] Baeten JM, Overbaugh J. Measuring the infectiousness of persons with HIV-1: opportunities for preventing sexual HIV-1 transmission. *Curr HIV Res* 2003;1:69-86.
- [19] Barnes A, Riche D, Mena L, Sison T, Barry L, Reddy R *et al.* Efficacy and safety of intrauterine insemination and assisted reproductive technology in populations serodiscordant for human immunodeficiency virus: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2014;102:424-34.
- [20] Pasquier C, Anderson D, Andreutti-Zaugg C, Baume-Berkenbosch R, Damond F, Devaux A *et al.* Multicenter quality control of the detection of HIV-1 genome in semen before medically assisted procreation. *J Med Virol* 2006;78:877-82.
- [21] Pasquier C, Souyris C, Moinard N, Bujan L, Izopet J. Validation of an automated real-time PCR protocol for detection and quantitation of HIV and HCV genomes in semen. *J Virol Methods* 2006;137:156-9.
- [22] Leruez-Ville M, Dulioust E, Costabliola D, Salmon D, Tachet A, Finkielstejn L *et al.* Decrease in HIV-1 seminal shedding in men receiving highly active antiretroviral therapy: an 18 month longitudinal study (ANRS EP012). *Aids* 2002;16:486-8.
- [23] Vernazza PL, Troiani L, Flepp MJ, Cone RW, Schock J, Roth F *et al.* Potent antiretroviral treatment of HIV-infection results in suppression of the seminal shedding of HIV. The Swiss HIV Cohort Study. *Aids* 2000;14:117-21.
- [24] Bujan L, Daudin M, Alvarez M, Massip P, Puel J, Pasquier C. Intermittent human immunodeficiency type 1 virus (HIV-1) shedding in semen and efficiency of sperm processing despite high seminal HIV-1 RNA levels. *Fertil Steril* 2002;78:1321-3.
- [25] Bujan L, Daudin M, Matsuda T, Righi L, Thauvin L, Berges L *et al.* Factors of intermittent HIV-1 excretion in semen and efficiency of sperm processing in obtaining spermatozoa without HIV-1 genomes. *Aids* 2004;18:757-66.
- [26] Gupta P, Leroux C, Patterson BK, Kingsley L, Rinaldo C, Ding M *et al.* Human immunodeficiency virus type 1 shedding pattern in semen correlates with the compartmentalization of viral Quasi species between blood and semen. *J Infect Dis* 2000;182:79-87.
- [27] Krieger JN, Coombs RW, Collier AC, Ho DD, Ross SO, Zeh JE *et al.* Intermittent shedding of human immunodeficiency virus in semen: implications for sexual transmission. *J Urol* 1995; 154:1035-40.
- [28] Dulioust E, Leruez-Ville M, Guibert J, Fubini A, Jegou D, Launay O *et al.* No detection of HIV 1-RNA in semen of men on efficient HAART in the past 4 years of a 2002-2009 survey. *AIDS* 2010;24:1595-8.
- [29] Marcelin AG, Tubiana R, Lambert-Niclot S, Lefebvre G, Dominguez S, Bonmarchand M *et al.* Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma. *Aids* 2008;22:1677-9.
- [30] Pasquier C, Moinard N, Saune K, Daudin M, Trancart S, Massip P *et al.* Antiviral effect of maraviroc in semen: a case report. *Antivir Ther* 2012;17:933-6.
- [31] Pasquier CJ, Moinard N, Saune K, Souyris C, Lavit M, Daudin M *et al.* Persistent differences in the antiviral effects of highly active antiretroviral therapy in the blood and male genital tract. *Aids* 2008;22:1894-6.

- [32] Sheth PM, Kovacs C, Kemal KS, Jones RB, Raboud JM, Pilon R *et al.* Persistent HIV RNA shedding in semen despite effective antiretroviral therapy. *AIDS* 2009;23:2050-4.
- [33] Zhang H, Dornadula G, Beumont M, Livornese L, Jr., Van Uitert B, Henning K *et al.* Human immunodeficiency virus type 1 in the semen of men receiving highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1998;339:1803-9.
- [34] Bujan L, Sergerie M, Moinard N, Martinet S, Porte L, Massip P *et al.* Decreased semen volume and spermatozoa motility in HIV-1-infected patients under antiretroviral treatment. *J Androl* 2007;28:444-52.
- [35] Ahmad G, Moinard N, Jouanolou V, Daudin M, Gandia P, Bujan L. In vitro assessment of the adverse effects of antiretroviral drugs on the human male gamete. *Toxicol In Vitro* 2011; 25:485-91.
- [36] Frapsauce C, Grabar S, Leruez-Ville M, Launay O, Sogni P, Gayet V *et al.* Impaired sperm motility in HIV-infected men: an unexpected adverse effect of efavirenz? *Hum Reprod* 2015; 30:1797-806.
- [37] Vernazza PL, Hollander L, Semprini AE, Anderson DJ, Duerr A. HIV-discordant couples and parenthood: how are we dealing with the risk of transmission? *Aids* 2006;20:635-6.
- [38] Barreiro P, del Romero J, Leal M, Hernando V, Asencio R, de Mendoza C *et al.* Natural pregnancies in HIV-serodiscordant couples receiving successful antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:324-6.
- [39] Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. Les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par coïte sexuelle. *Bulletin des médecins suisses* 2008;89:165-9.
- [40] Attia S, Egger M, Muller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2009; 23:1397-404.
- [41] Sturmer M, Doerr HW, Berger A, Gute P. Is transmission of HIV-1 in non-viraemic serodiscordant couples possible? *Antivir Ther* 2008;13:729-32.
- [42] Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J *et al.* Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA* 2016;316:171-81.
- [43] Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N *et al.* Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011;365:493-505.
- [44] Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J *et al.* Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012; 367:399-410.
- [45] Matthews LT, Baeten JM, Celum C, Bangsberg DR. Periconception pre-exposure prophylaxis to prevent HIV transmission: benefits, risks, and challenges to implementation. *AIDS* 2010; 24:1975-82.
- [46] Vernazza PL, Graf I, Sonnenberg-Schwan U, Geit M, Meurer A. Preexposure prophylaxis and timed intercourse for HIV-discordant couples willing to conceive a child. *AIDS* 2011; 25:2005-8.
- [47] Whetham J, Taylor S, Charlwood L, Keith T, Howell R, McInnes C *et al.* Pre-exposure prophylaxis for conception (PrEP-C) as a risk reduction strategy in HIV-positive men and HIV-negative women in the UK. *AIDS Care* 2014 ; 26:332-6.
- [48] Hoffman RM, Jaycocks A, Vardavas R, Wagner G, Lake JE, Mindry D *et al.* Benefits of PrEP as an Adjunctive Method of HIV Prevention During Attempted Conception Between HIV-uninfected Women and HIV-infected Male Partners. *J Infect Dis* 2015.

- [49] Bujan L, Daudin M, Moinard N, Plante P, Parinaud J, Pasquier C. Azoospermic HIV-1 infected patients wishing to have children: proposed strategy to reduce HIV-1 transmission risk during sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection: Case Report. Hum Reprod 2007; 22:2377-81.
- [50] Annequin M, Lert F, Spire B, Dray-Spira R. Has the employment status of people living with HIV changed since the early 2000s? AIDS 2015;29:1537-47.

Remerciements : l'auteur remercie l'équipe de médecine de la reproduction, le service des maladies infectieuses et tropicales et le service de virologie du CHU de Toulouse sans qui les travaux rapportés ici n'auraient pu avoir lieu. Ces travaux ont été soutenus par l'ANRS et les Hôpitaux de Toulouse. L'auteur tient également à remercier les membres du réseau européen CREAThE parmi lesquels notamment les Dr A.E. Semprini, C. Gilling Smith et le Pr P. Vernazza. Que soient remerciés plus particulièrement le Pr Ch. Pasquier, les Dr M. Daudin et A. Berrebi, N. Moinard ainsi que les Pr F. Pontonnier, P. Massip et le Dr R. Mieusset qui nous ont soutenu dans les moments délicats de la mise en place de la prise en charge en AMP des couples sérodifférents. Remerciements également aux associations de patients qui ont contribué à faire évoluer avec les médecins les lignes réglementaires.

DISCUSSION

M. Roger HENRION

Pensez-vous utile dans un couple dont l'homme est efficacement traité et la femme seronégative de recommander de centrer les rapports sur la phase d'ovulation dès lors que le couple désire un enfant, et ce malgré les risques infimes de contamination, en raison de la possibilité de petites et intermittentes excrétions de virus dans le sperme ou d'une éventuelle discordance de la charge virale dans le sperme et le sang ?

Je vous remercie Pr Henrion pour cette question très pertinente. Nous avons effectivement longuement discuté, y compris dans le groupe européen, sur le risque que pouvait présenter ces intermittentes excrétions virales dans le sperme et ce d'autant plus que nous avons publié plusieurs papiers sur ces « blips ». Chez l'homme vivant avec le VIH et ayant une très bonne observance thérapeutique avec un traitement efficace, c'est-à-dire une charge virale plasmatique indétectable, nous avons décrit comme d'autres la possibilité d'excrétion virale intermittente dans le sperme. Cependant, dans la majorité des cas, ces excrétions rares sont de faible intensité et par ailleurs sous traitement antiviral efficace il n'a pas été démontré que ce virus présent dans le sperme était infectieux. Serait-il, en raison du traitement, un virus défectueux ? C'est une hypothèse à considérer. Ainsi, les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence de contamination dans ce contexte de traitement très efficace ce qui a été à la base des recommandations suisses que j'ai détaillées. Dans les circonstances optimales il ne semble pas nécessaire de centrer les rapports sur la phase d'ovulation. En pratique quotidienne, les infectiologues conseillent leurs patients efficacement traités sur la base des recommandations suisses : ils peuvent avoir des rapports non protégés au sein de leur couple.

Pensez-vous utile de recommander chez ces couples, dès lors qu'une grossesse est en cours, d'avoir des rapports protégés pour les mêmes raisons ?

Pour les mêmes raisons, chez les patients ayant un traitement très efficace et une très bonne observance il ne paraît pas forcément utile de recommander les rapports protégés. À vrai dire tout cela nécessite une information complète des couples, information qui leur permettra de prendre une décision avec l'aide de leurs médecins et en fonction de leur perception et leur vécu d'un hypothétique risque.