

# Aspects réglementaires et logistiques de l'assistance médicale à la procréation en contexte viral

## Legal and logistic aspects of Assisted Reproductive Technologies in a viral risk context

Johanna Lousqui<sup>1,2</sup>  
 Marie-Astrid Llabador-de Royer<sup>1</sup>  
 Catherine Patrat<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Service de biologie de la reproduction, hôpital Bichat Claude Bernard, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

<sup>2</sup> Université Paris Diderot

<sup>3</sup> Service de biologie de la reproduction, hôpital Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

<sup>4</sup> Université Paris Descartes  
 <catherine.patrat@aphp.fr>

**Résumé.** L'arrêté ministériel du 10 mai 2001 ouvre officiellement l'assistance médicale à la procréation (AMP) aux couples dont un ou les deux membres du couple sont porteurs d'une infection virale, par le VIH ou les virus des hépatites B et C (VHB et VHC). Le guide des bonnes pratiques cliniques et biologiques encadre cette prise en charge par des recommandations spécifiques pour ces couples. Il porte notamment sur les conditions d'accès à la prise en charge, l'organisation du laboratoire et l'élaboration de procédures spécifiques dédiées au risque viral – en particulier la manipulation des échantillons à risque. L'ensemble des recommandations vise à garantir un circuit à risque viral séparé, dans le temps ou dans l'espace, du circuit indemne de risque viral. Les nouvelles recommandations du guide des bonnes pratiques cliniques et biologiques en AMP tiennent compte de l'évolution des recommandations entourant les possibilités de conception naturelle dans le cadre d'une procréation dite « médicalement contrôlée ». En effet, les recommandations telles que définies par l'arrêté ministériel du 30 juin 2017 modifiant celui du 11 avril 2008 ont permis l'allègement des dispositions obligatoires dans le contexte à risque viral.

**Mots clés :** assistance médicale à la procréation, VIH, hépatite B, hépatite C

**Abstract.** The May 10<sup>th</sup> 2001 ministerial arrest gives official access to Assisted Reproductive Technologies (ART) to couples where one or both partners are infected with Human Immunodeficiency Virus (HIV), Hepatitis B or C virus. The clinical and biological best practices guide frames this care with recommendations specific to those couples. They focus on access conditions to this care, laboratory organization, and creation of adapted processes for viral risk, specifically manipulation of high risk samples. It is indeed necessary to warrant a viral circuit separated in time and/or space from other non-infected samples. The clinical and biological best practices guide's latest recommendations take into account the evolution of recommendations on natural conception possibilities for viral risk couples.

As a matter of fact, the recently revised recommendations as per defined by the June 30<sup>th</sup> 2017 ministerial arrest and actually updating the one from April 11<sup>th</sup> 2008 allowed the easing of mandatory dispositions in a viral risk context.

**Key words:** assisted reproductive technologies, HIV, hepatitis B, hepatitis C

Depuis la découverte et l'isolation du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) par l'équipe de L. Montagnier, JC Cherman et F. Barré-Sinoussi, en 1983 [1], la prise en charge des patients infectés par ce virus a été au cœur des enjeux de santé publique mondiaux. La voie de transmission sexuelle a rapidement été démontrée et a conduit à des politiques de médecine préventive à l'échelle internationale, visant à la protection des rapports sexuels par le préservatif et conduisant à une infertilité « induite ». Si les problématiques de la fertilité et de procréation n'ont pas été consi-

dérées en priorité par les autorités sanitaires, le désir de parentalité des patients ne s'en est pas moins manifesté très précocement. L'apparition des thérapies antirétrovirales (ARV) hautement actives, et la démonstration de leur efficacité, ont conduit à repenser les recommandations et à intégrer la procréation dans le cadre d'une prise en charge globale des couples dont l'un des membres, ou les deux, sont infectés par le VIH. Les recommandations ont évolué et ont progressivement autorisé ces couples à envisager une assistance médicale à la procréation (AMP), non pour pallier une infertilité mais pour une

Médecine  
 de la **Reproduction**

Tirés à part : C. Patrat

indication de sécurité virale (en prévention du risque de transmission à l'enfant et/ou au partenaire non infecté). L'évolution de la réglementation, fortement imprégnée de contextes historiques spécifiques tels que le scandale du sang contaminé en France, dans les années 1980, s'est effectuée à des rythmes différents selon les États. En France, la prise en charge en AMP des couples à risque viral a initialement été encadrée au sein de protocoles de recherche clinique, avant d'être autorisée officiellement, en 2001, par l'arrêté ministériel du 10 mai. Celui-ci permettait de définir, au moyen d'un guide de bonnes pratiques cliniques et biologiques, l'ensemble des dispositions à garantir pour répondre aux exigences réglementaires. Assurément, cette prise en charge était strictement encadrée par des procédures spécifiques visant :

- à garantir la sécurité sanitaire du couple demandeur (prévention du risque de contamination au partenaire non infecté) et celle de l'enfant à naître,
- à prévenir le risque de contamination du personnel médical et paramédical (lors de la manipulation d'échantillons à risque),
- à éviter tout risque de contamination croisée (contamination d'autres échantillons considérés sans risque viral).

Par ailleurs, l'implication d'une équipe médicale dans la prise en charge de ces couples doit s'effectuer au sein d'une prise en charge globale et multidisciplinaire du patient en s'assurant du respect des principes d'autonomie, de bienveillance, d'indépendance et de justice pour le patient et pour l'enfant à naître.

La prise en charge spécifique des couples infectés par les virus des hépatites B (VHB) ou C (VHC) n'a quant à elle pas fait l'objet de protocoles de recherche en raison des possibilités de prévention de transmission différentes pour ces virus. Elle a été directement intégrée et mentionnée par l'arrêté ministériel du 10 mai 2001.

Depuis plus de quinze ans, les thérapeutiques antivirales, l'espérance et les conditions de vie des patients infectés ont énormément évolué et ont conduit à la révision du guide de bonnes pratiques cliniques et biologiques à deux reprises : en 2008 et en 2017. L'objectif de cette revue est de décrire les aspects réglementaires et logistiques de la prise en charge de patients dont l'un des membres, ou les deux, sont infectés par le VIH, le VHC et/ou le VHB.

### Historique de la mise en place de la prise en charge des couples à risque viral

#### Risque viral associé au virus de l'immunodéficience humaine

Après l'identification du VIH [1] et la détection de sa présence dans les sécrétions cervicovaginales [2] ainsi que

dans le sperme éjaculé de patients infectés [3], la transmission par voie sexuelle du VIH a rapidement été confirmée.

L'activité sexuelle étant le principal mode de contamination du partenaire, des actions de prévention ont alors conduit à recommander l'usage systématique du préservatif, induisant ainsi une stérilité « artificielle ».

L'infection par le VIH, le pronostic très sombre associé à cette infection et le risque de contamination du partenaire et/ou de l'enfant ont longtemps constitué pour le corps scientifique et médical une barrière à la procréation. Pour les couples dont seul l'homme était séropositif, les rares options pour accéder à la parentalité étaient l'adoption ou l'insémination artificielle avec sperme de donneur, voire la réalisation de rapports sexuels non protégés « ciblés », avec un risque de transmission du VIH à la partenaire. Ainsi, en France, certains couples très désireux de devenir parents ne protégeaient pas les rapports sexuels. Mandelbrot *et al.* [4] ont rapporté que, parmi quatre-vingt-douze femmes séronégatives ayant conçu naturellement avec leur partenaire séropositif, quatre (4 %) sont devenues séropositives dans les mois suivants ou après l'accouchement.

Pour toutes ces raisons, le désir d'enfant des couples à risque viral n'était pas acceptable par la communauté médicale. En 1996, l'avènement et l'efficacité des thérapies ARV hautement actives et l'amélioration de l'espérance et de la qualité de vie ont permis de rendre possible le désir d'enfants de nombreux couples dont l'un des partenaires, ou les deux, étaient infectés par le VIH. Parallèlement, l'AMP, dont les diverses techniques permettent de diminuer, voire d'éradiquer la charge virale des liquides biologiques (sperme, fluide folliculaire), a redonné à ces couples l'espoir de devenir parents avec leurs propres gamètes.

Au début des années 1990, et jusqu'en 1997, les sociétés médicales américaines ont émis des avis très réservés sur la procréation chez ces couples (le Centers for Disease Control en 1990 et l'Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine, en 1994) [5]. Ces recommandations étaient justifiées par des raisons médicales tenant à la fois :

- au risque alors important de transmission verticale du virus à l'enfant lorsque la femme était séropositive,
- au pronostic alors très sombre de la maladie,
- aux risques encourus par les personnels des laboratoires d'AMP manipulant les préparations des liquides biologiques et par les autres couples traités dans ces laboratoires en raison des risques de contamination croisée des échantillons.

Seules les personnes séronégatives étaient autorisées à bénéficier de prises en charge en AMP. En 1993, le comité d'éthique du Collège des gynécologues et obstétriciens américains émettait une opinion plus modérée sur le sujet, estimant que si une femme contaminée souhaitait de l'aide pour être enceinte, elle devait, « *dans le cadre*

*d'une consultation avec son médecin, considérer à la fois son intérêt dans l'éducation d'un enfant et les souffrances potentielles d'un enfant contaminé avant de prendre toute décision de traitement* » [6].

C'est en 1996 que cet état de fait a été bousculé. L'avènement des thérapies ARV hautement actives et la généralisation des trithérapies ont révolutionné la prise en charge des patients infectés par le VIH et ont conduit progressivement à l'acceptation sociétale du désir d'enfant chez ces patients.

Cette prise en charge inédite de couples *a priori* sans facteur d'infertilité et recourant à l'AMP uniquement pour sécurité sanitaire a suscité de vives réactions et de profondes réflexions éthiques [5, 7-19]

Les sociétés savantes américaines ont alors revu leurs positions. En 2001 et en 2002 respectivement, l'American College of Obstetrician and Gynecologists et l'Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine ont reconnu que les progrès thérapeutiques permettaient de respecter à la fois le principe d'autonomie de l'adulte, sa liberté de choix en tant qu'individu et l'intérêt de l'enfant. Ainsi, la prise en charge en AMP ne devait plus être refusée aux couples infectés par le VIH au motif de leur seul statut sérologique.

Semprini [14] a été l'un des premiers à mettre en place une stratégie de prise en charge du désir d'enfant chez les couples dont l'homme était infecté par le VIH. Dès le début des années 1990, des inséminations intra-utérines (IIU) après lavage du sperme de patients séropositifs ont été effectuées. Aucun cas de transmission à la conjointe n'a été rapporté. Les techniques de lavage du sperme ont pour but de séparer les spermatozoïdes des cellules pouvant contenir des particules virales libres ainsi que les cellules rondes séminales susceptibles d'être infectées par le VIH. Quelques études ayant mis en évidence la présence de particules virales dans la fraction finale [15, 20], il restait en effet impératif de s'assurer de l'absence de particules virales dans la fraction finale avant insémination par mesure de prudence. Ainsi, en 1998, Marina *et al.* [15] ont complété cette prise en charge en associant aux techniques de préparation et de lavage des spermatozoïdes la recherche de la charge virale dans la fraction finale de spermatozoïdes obtenue. Le virus était indétectable dans 101 échantillons des 107 échantillons de sperme lavés (94,4 %). Cent une IIU ont eu lieu pour soixante-trois femmes, avec un taux de grossesse de 30,7 % par cycle et de 49 % par femme. Trente-neuf enfants en bonne santé sont nés et aucun cas de transmission du VIH chez la partenaire non infectée n'a été rapporté. Les travaux de Gilling-Smith, en 2000 [21] ont ensuite confirmé l'efficacité de la technique pour prévenir la contamination de la femme.

Dès lors, les recommandations issues du premier congrès scientifique « Désir d'enfants et VIH », à Toulouse, en 1997, et les avis conjoints du Comité consultatif

national d'éthique et du Conseil national du sida, en 1998, ont encadré la prise en charge intraconjugale des couples sérodiscordants en AMP au sein de protocoles de recherche. Enfin, l'arrêté du 12 janvier 1999 faisant état des règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques en AMP ont prévu, si l'un des membres du couple était séropositif pour le VIH, une prise en charge uniquement encadrée dans un protocole de recherche : « *En ce qui concerne l'infection par le VIH, la prise en charge des couples ne peut se faire que dans le cadre d'un protocole de recherche clinique pluridisciplinaire relevant des prescriptions de la loi Huriet comprenant l'avis d'un comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) et validé par la Commission nationale de médecine et de biologie de la reproduction et du diagnostic prénatal (CNMBRDP)* » [22].

Deux protocoles – NECO-ANRS-092, à Paris, utilisant la technique d'injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI), et ANRS-096, à Toulouse, utilisant des IIU – ont prouvé l'efficacité de cette prise en charge, en termes de taux de grossesse par cycle (35 % avec les ICSI et 19 % avec les IIU) et d'absence de contamination des femmes.

Malgré cela, en France, le recours à l'AMP par les couples à risque viral s'est heurté à de vives réticences de la communauté médicale et scientifique, encore récemment ébranlée par le drame sanitaire du sang contaminé dans les années 1980 à 1990.

Finalement, l'avènement des ARV, le développement des techniques de préparation et de lavage du sperme, la démonstration de leur innocuité sanitaire, l'amélioration remarquable de l'espérance de vie mais surtout de la qualité de vie des patients infectés par la VIH et la pression exercée par les associations de patients fortement demandeurs d'aide médicale ont conduit les autorités sanitaires françaises à encourager le législateur à se prononcer sur les conditions de prise en charge en AMP dans un contexte viral, afin de garantir les principes de justice et d'autonomie des patients et d'appliquer le principe de précaution à la prévention de la transmission au partenaire non infecté et/ou à l'enfant à naître.

L'arrêté ministériel autorisant la prise en charge des couples sérodiscordants en AMP a été publié le 10 mai 2001 : « *La mise en œuvre de techniques d'assistance médicale à la procréation permet de réduire au sein du couple les risques de contamination grâce à une préparation et à un lavage du sperme, suivis d'une évaluation de la charge virale dans la fraction finale de spermatozoïdes avant utilisation. Il convient de rappeler qu'il s'agit d'une des indications légales de l'assistance médicale à la procréation à côté de la lutte contre l'infertilité.* » [23].

C'est ainsi que les projets parentaux de nombreux couples ont pu être réalisés avec la naissance d'enfants en bonne santé et indemnes de l'infection virale.

### Risque viral associé aux hépatites B et C

Le recours à l'AMP chez les couples dont au moins l'un des membres est porteur du virus de l'hépatite B (VHB) ou C (VHC), sans co-infection par le VIH, est toujours motivé par l'infertilité. En effet, il n'y a pas de recommandation de protection des rapports sexuels concernant le VHB si le partenaire est immunisé suite à un contact ancien avec le virus de l'hépatite B ou s'il est protégé par une couverture vaccinale. De même, concernant le VHC, aucune recommandation particulière n'est formulée en raison du très faible risque de transmission sexuelle en dehors de rapports traumatiques.

#### Cas du virus de l'hépatite B

Quatre modes de transmission du virus de l'hépatite B sont décrits : sexuelle, verticale, parentérale et horizontale (par contact interindividuel). Le VHB est en effet présent sous forme de particules virales libres dans le plasma séminal ( $10^6$  à  $10^7$  virions/mL). Le risque de contamination intraconjugale par le VHB, lorsqu'un des deux membres du couple est positif pour l'antigène HBs (AgHBs) ou que l'ADN du VHB est détectable, est probable en l'absence de vaccination du partenaire. En revanche, une vaccination efficace du partenaire non infecté (titre d'anticorps anti-HBs > 100 UI/mL) assure une protection de ce dernier et l'absence de transmission sexuelle de l'infection. De même, si la charge virale du VHB est positive chez des femmes porteuses de l'AgHBs, le risque de transmission est de 80 à 90 % en l'absence de sérovaccination de l'enfant à la naissance.

Le recours à l'AMP est toujours motivé par une infertilité sous-jacente. L'AMP est considérée à risque viral lorsque l'AgHBs est positif, quelle que soit la charge virale. Dans le cas où l'anticorps anti-HBc est positif de manière isolée, un dosage sérique de l'ADN du VHB doit être réalisé afin de différencier une immunisation ancienne d'un portage inactif.

#### Cas du virus de l'hépatite C

La transmission hétérosexuelle du virus de l'hépatite C est faible mais non nulle : 10 % des patients avec une infection par le VHC active rapportent un contact avec un partenaire sexuel infecté par le VHC comme seul risque de transmission [24]. L'ARN VHC peut être présent dans le plasma séminal et les autres fractions cellulaires, avec une prévalence variant de 0 à 30 %, mais il n'a pas été détecté sur les spermatozoïdes. Enfin, le risque de transmission verticale aux nouveau-nés est faible (1 % conception naturelle si l'ARN VHC est négatif chez la mère).

## Aspects réglementaires

L'arrêté du 10 mai 2001 modifiant l'arrêté du 12 janvier 1999 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques

et biologiques en AMP fixe, pour la première fois en France, les contraintes réglementaires relatives à la prise en charge d'un couple dont au moins un des deux partenaires est infecté par le VIH, l'hépatite B ou l'hépatite C.

L'AMP dite à risque viral – sous-entendu à risque viral connu –, concerne les couples dont au moins un des partenaires est atteint d'une infection à VHB, à VHC ou à VIH.

Dans le cas du VHB, l'AMP est considérée à risque viral en cas d'antigène Hbs positif quelle que soit la valeur de la charge virale VHB ; en cas d'anticorps anti-Hbc positif isolé, lorsque l'ADN du VHB est positive dans le sérum. Dans le cas du VHC, l'AMP à risque viral est requise en cas de sérologie positive avec ARN du VHC détectable dans le sang. Elle ne l'est pas en cas d'ARN du VHC indétectable en dehors de tout traitement antiviral ou si l'ARN du VHC demeure indétectable à six mois d'un traitement antiviral.

Le couple doit répondre aux conditions usuelles de prise en charge et communes à l'ensemble des couples ayant recours à l'AMP (y compris hors risque viral).

Aujourd'hui, les recommandations s'appuient sur l'arrêté du 30 juin 2017 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'AMP [25] qui allège les modalités de prise en charge des couples à risque viral.

L'établissement de santé proposant dans son offre de soins la prise en charge des patients à risque viral doit disposer d'un laboratoire adapté et/ou dédié au circuit des prélèvements à risque viral, c'est-à-dire assurant une séparation du traitement des échantillons dans le temps ou dans l'espace. L'activité d'AMP à risque viral doit être déclarée auprès de l'Agence de la biomédecine et de l'agence régionale de santé concernée.

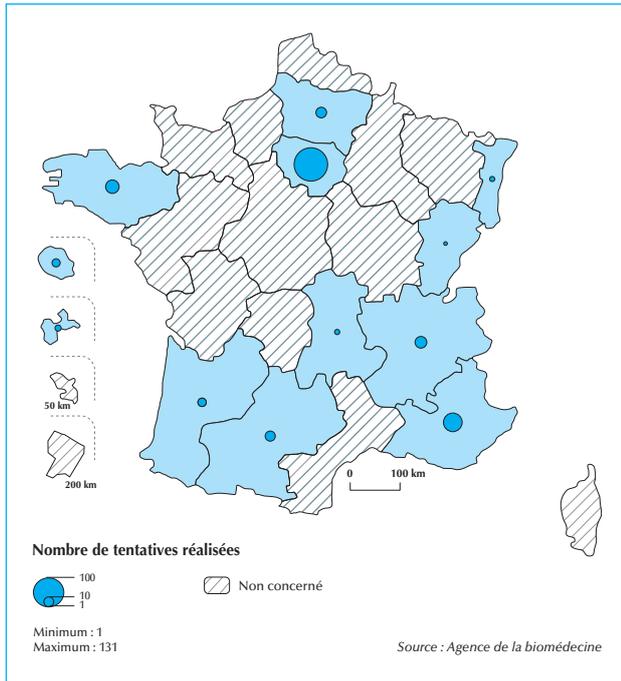
En 2007, parmi les 108 centres clinicobiologiques français autorisés pour les actes d'AMP, vingt exerçaient l'activité risque virale : dix pour le VIH et vingt pour le VHB/VHC.

En 2015, l'AMP à risque viral pour le VIH était proposée dans douze régions de France [26]. L'équilibre entre l'offre et la demande est satisfaisant, mais la répartition territoriale est décevante et impose des déplacements importants à certains couples (*figures 1, 2*). Pour le VHB/VHC, seize régions proposent la prise en charge de patients infectés en AMP (*figure 3*).

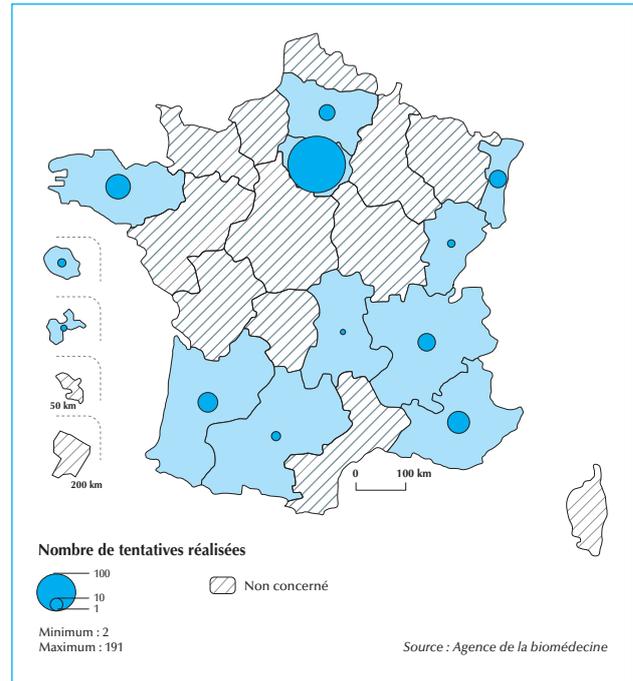
## Aspects logistiques

La prise en charge et le suivi des couples à risque viral nécessitent une collaboration clinicobiologique dans l'organisation du parcours du couple.

L'équipe clinicobiologique travaille en collaboration avec un infectiologue référent dont l'objectif est de s'assurer du suivi cohérent et correct du patient infecté.



**Figure 1.** AMP en contexte viral en 2015 : prise en charge des couples où seul l'homme est infecté par le VIH.



**Figure 2.** AMP en contexte viral en 2015 : prise en charge des couples où la femme seule ou les deux membres du couple sont infectés par le VIH.

La validation définitive des dossiers permettant l'inclusion des patients est effectuée par une équipe pluridisciplinaire constituée au sein de chaque centre (gynécologues et biologistes de la reproduction, infectiologues, virologues, andrologue, psychologue et hépatologues) en fonction des critères de validation clinicobiologiques, immunovirologiques, psychologiques et sociaux définis au préalable par le centre.

### Organisation du laboratoire à risque viral

Dans un contexte viral, l'activité de biologie de la reproduction doit être organisée en dissociation, dans l'espace et/ou le temps, de l'activité considérée sans risque viral afin d'éviter le risque de contamination des gamètes et des embryons des couples séronégatifs.

La séparation de l'activité dans l'espace impose de disposer en double des matériels et des équipements, mais elle facilite l'activité et son organisation journalière.

Le poste de travail utilisé en situation de risque viral doit être équipé d'une hotte à flux laminaire vertical. Pour la préparation des spermatozoïdes, il doit être équipé, au minimum, d'une centrifugeuse à nacelles étanches, d'un incubateur à CO<sub>2</sub> et d'un microscope ; pour l'utilisation en ICSI, le poste doit posséder le matériel nécessaire, il est recommandé dans ce cas que la hotte soit équipée d'une loupe binoculaire [25].

### Personnel

L'ensemble du personnel impliqué dans la prise en charge des couples à risque viral doit bénéficier d'une formation adéquate afin d'acquérir une compétence spécifique au terme de laquelle une habilitation est délivrée pour les manipulations de gamètes et d'embryons issus de couples à risque viral.

### Procédures spécifiques

Le laboratoire doit disposer des procédures spécifiques dédiées au risque viral. Celles-ci doivent, dans la mesure du possible, être validées par le Comité de lutte contre les infections nosocomiales. Elles seront connues de l'ensemble des acteurs cliniques et biologiques de la prise en charge.

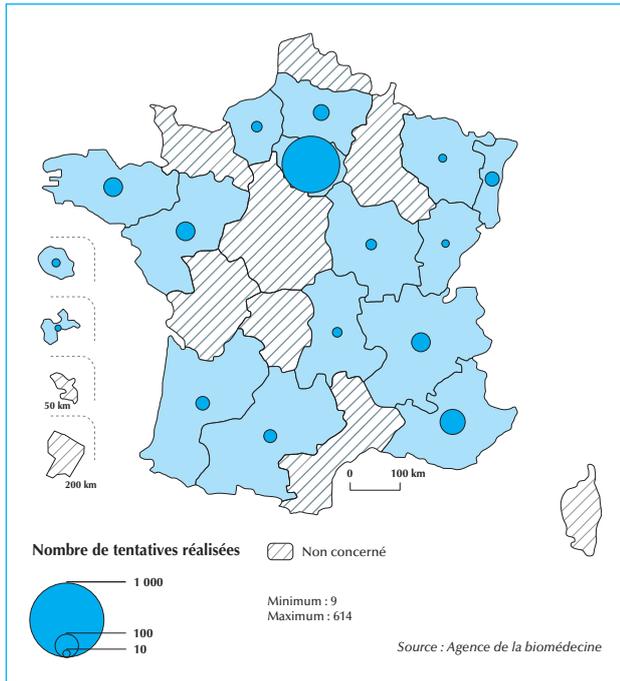
Le circuit des prélèvements et des échantillons est organisé de façon à éviter tout risque de contamination croisée.

Un seul échantillon est présent sous la hotte pour l'ensemble des étapes de préparation de cet échantillon.

Un bionettoyage de la hotte et du matériel est réalisé après chaque préparation d'un échantillon.

### Virus de l'immunodéficience humaine

Le patient infecté par le VIH-1 est pris en charge s'il est porteur d'une souche quantifiable et s'il atteste d'un suivi régulier avec son infectiologue.



**Figure 3.** AMP en contexte viral en 2015 : prise en charge des couples où l'un des deux membres est infecté par le VHB ou le VHC.

Il peut être traité ou non, selon les recommandations en infectiologie en vigueur. Il doit attester d'un suivi régulier de son infection. Le patient ne doit pas être porteur de pathologies évolutives, son taux de CD4 doit être supérieur à 200/mm<sup>3</sup> et la charge virale plasmatique doit être indétectable, mesurée à deux reprises, espacées de trois mois, dans les six mois précédant la demande et au moment de l'inclusion. Par la suite, la charge virale est suivie et contrôlée tous les trois mois pendant toute la durée de la prise en charge.

Dans les cas exceptionnels où l'infection virale n'est pas traitée ou que la charge virale, bien que stable et contrôlée, n'est pas indétectable, la prise en charge en AMP est étudiée au cas par cas de façon collégiale par l'ensemble de l'équipe pluridisciplinaire.

Chez un sujet traité, le taux d'ARN VIH plasmatique doit être stable, sans augmentation de plus de 0,5 log dans les quatre mois précédant la demande et au moment de l'inclusion.

Le patient doit être en bonne santé et l'état immunovirologique contrôlé.

*Cas du couple sérodiscordant où la femme est infectée par le virus de l'immunodéficience humaine*

La femme doit bénéficier d'une prise en charge préconceptionnelle en s'assurant que le traitement antirétroviral ne présente pas de toxicité gamétique, de fœtotoxicité ou

de risque de tératogénéicité. Lorsque nécessaire, le traitement est modifié en amont de la tentative. L'efficacité du traitement et la stabilité de l'infection sont alors vérifiées trois et six mois après le début du traitement, avant de débiter la prise en charge.

Le seul ARV à disposer d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) spécifique pour la femme enceinte est la zidovudine. Les résumés des caractéristiques du produit (RCP) sont peu informatifs. Les RCP de la lamivudine et de l'atazanavir font mention de leur utilisation pendant la grossesse, sans que celles-ci ne soient spécifiées comme une indication du médicament. Le seul médicament à faire l'objet d'une contre-indication explicite est l'éfavirenz. Pour tous les autres ARV, les AMM (avec leur RCP) déconseillent leur utilisation chez la femme enceinte sauf en cas de nécessité, ce qui reflète le manque de recul existant. Les prescripteurs et les patientes doivent savoir que les notices de RCP ne permettent pas de choisir entre les ARV [27].

Lors du recueil ovocytaire en fécondation *in vitro* (FIV), l'effraction vasculaire étant inévitable, la contamination des ovocytes par le liquide de ponction folliculaire est minimisée par une procédure de lavage des complexes cumulo-ovocytaires successifs.

*Cas du couple sérodiscordant où l'homme est infecté par le virus de l'immunodéficience humaine*

Lorsque l'homme est infecté par le VIH, il est nécessaire que le sperme soit préparé par, au minimum, une technique de sélection sur gradient de densité afin d'isoler la fraction finale des spermatozoïdes.

Depuis la parution des dernières recommandations [25], il n'est plus nécessaire de faire précéder l'utilisation des spermatozoïdes d'un homme séropositif pour le VIH par une étape de validation virologique des paillettes dans le cas où la charge virale plasmatique est indétectable à deux reprises dans les six mois précédant la tentative (dont une charge virale de moins de trois mois). L'utilisation de sperme frais après sélection sur gradient est autorisée. Dans les cas d'infections urogénitales, d'existence d'une leucospermie significative ou lorsque le patient n'est pas sous thérapie ARV, l'utilisation de sperme congelé, précédée d'une étape de validation virologique des paillettes, reste requise, et la charge virale séminale est alors mesurée :

- lorsqu'elle est supérieure à 5 log copies/mL ; les paillettes ne peuvent être utilisées,
- lorsqu'elle est positive mais inférieure à 5 log copies/mL, une recherche d'ARN dans la fraction finale des spermatozoïdes est effectuée et l'utilisation des paillettes est autorisée uniquement si cette recherche est négative.

Une nouvelle recommandation issue du récent guide des bonnes pratiques permet désormais de proposer une

recherche de spermatozoïdes épидидymaires ou testiculaires à des hommes azospermiques infectés par le VIH : l'utilisation de spermatozoïdes chirurgicaux est autorisée sous condition d'une charge virale plasmatique indétectable dans les six mois précédant le recueil chirurgical et dans le mois précédant le geste.

La préparation issue de l'extraction chirurgicale doit isoler les spermatozoïdes du milieu dans lequel des particules virales peuvent être présentes. L'absence de virus dans le milieu de conservation final est vérifiée sur un échantillon représentatif de la préparation spermatique obtenue.

Pour la conservation des gamètes des patients à risque viral, il n'est plus nécessaire de séparer les préparations de sperme après lavage sauf si le patient est infecté et présente une charge virale plasmatique positive. La congélation des spermatozoïdes, si elle est nécessaire, sera effectuée dans des paillettes dites de « haute sécurité », avec utilisation d'appareil de soudure adapté.

Des cuves spécifiques sont dédiées à la conservation des paillettes lorsque les gamètes n'ont pas été préparés à l'aide d'une technique visant à réduire le risque viral (technique de sélection sur gradient des spermatozoïdes par exemple).

#### *Cas particulier du virus de l'immunodéficience humaine 2*

Dans le cas particulier du VIH-2, la recherche d'ARN viral est faite dans un laboratoire ayant l'expertise de la technique de mesure de la charge virale VIH-2.

Dans tous les cas, le conjoint séronégatif (homme ou femme) devra bénéficier d'une surveillance virologique avec la pratique d'une sérologie VIH et d'une recherche de l'ARN du VIH :

- dans les quinze jours précédant chaque tentative d'AMP,
- deux à trois semaines, puis trois et six mois après cette tentative, qu'il y ait grossesse ou non,
- à l'accouchement (si femme séronégative).

Aucun suivi de l'enfant n'est nécessaire si la femme est séronégative à l'accouchement.

Pour la conservation et le stockage des embryons congelés, il n'est pas fait mention de restriction dans des cuves dédiées.

#### *Virus des hépatites B et C*

La préparation des gamètes s'effectue selon des procédures de lavage renforcé. Elles ont pour but d'éliminer les particules virales pouvant être présentes dans le sperme ou dans le liquide de ponction folliculaire.

En effet, le geste de la ponction ovocytaire entraîne inévitablement une effraction vasculaire et donc une contamination plus ou moins importante du liquide de ponction folliculaire. Les complexes cumulo-ovocytaire sont donc lavés à plusieurs reprises. La technique de pré-

paration du sperme doit contenir au minimum une étape de sélection sur gradient suivi d'un lavage – à la différence du VIH. La recherche d'ARN dans le liquide séminal, la fraction finale ou le liquide folliculaire n'est pas requise.

Pour un patient virémique VHC, la prise en charge n'est autorisée qu'après évaluation de l'état hépatique du patient (datant de moins de un an) et avis favorable d'un spécialiste en hépatologie. Lorsque le traitement est indiqué, la prise en charge s'envisage au plus tôt six mois après l'arrêt du traitement. Le patient est considéré comme guéri après deux prélèvements négatifs (ARN-VHC négatif) à trois mois d'intervalle, six mois après l'arrêt du traitement. Dans ce cas, ces prélèvements pourront suivre le circuit hors risque viral. Dans certains cas, par précaution ou compte tenu d'un contexte clinique du couple ne permettant pas de différer la prise en charge en AMP, des autoconservations de sperme avant l'initiation du traitement peuvent être réalisées. Les prélèvements du couple seront alors traités dans le circuit risque viral. Chez l'homme, il est recommandé de pratiquer des autoconservations de sperme avant d'entreprendre le traitement par ribavirine, lorsque cela est possible, ou de différer l'AMP à distance de la fin du traitement. En effet, la ribavirine présente une toxicité pour la gamétogenèse avec une altération de la mobilité spermatique et une augmentation des formes de spermatozoïdes atypiques [28, 29].

Les contre-indications de prise en charge en AMP lorsque l'un ou les deux membres du couple sont infectés par le VHB et/ou VHC découlent des recommandations formulées par la loi de bioéthique [30] et concernant les conditions de naissance et de vie de l'enfant. Les décisions doivent être le fruit de réflexions pluridisciplinaires. Les refus de prise en charge doivent, comme pour toute AMP, tenir compte de pathologie grave compromettant le pronostic vital à court ou à moyen terme ou relatives à une incapacité physique ou mentale à la parentalité.

L'utilisation de spermatozoïdes chirurgicaux revêt les mêmes conditions que les patients infectés par le VIH.

Pour l'hépatite B, le couple est informé des recommandations vaccinales en vigueur, en particulier sur la nécessité de sérovaccination de l'enfant à la naissance en cas de mère infectée par l'hépatite B.

## **Conclusion**

La prise en charge des couples à risque viral fait aujourd'hui partie de la pratique courante des centres déclarant cette activité. Si elle intervenait essentiellement pour sécurité virale dans les années 2000, l'évolution des recommandations en matière de conception naturelle, notamment pour les patients infectés par le VIH, a conduit au recrutement d'une population à risque viral adressée pour prise en charge d'une infertilité.

Le parcours du patient infecté par le VIH, le VHB ou le VHC est désormais plus collaboratif qu'hier et la prise en charge d'une infertilité s'inscrit dans la continuité des soins et la prévention offerts aux patients. Le recours à l'AMP est coordonné au sein d'une équipe pluridisciplinaire et d'un personnel technique spécifiquement compétent à ce type de prise en charge. L'organisation du laboratoire s'appuie sur les recommandations pratiques du guide des bonnes pratiques dont les objectifs sont d'éviter les contaminations du personnel et des prélèvements, et de garantir la qualité du recueil, de la conservation et du stockage des gamètes et embryons des couples.

**Liens d'intérêt :** Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

## Références

- Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, *et al.* Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983;220(4599): 868-71.
- Vogt MW, Witt DJ, Craven DE, *et al.* Isolation of HTLV-III/LAV from cervical secretions of women at risk for AIDS. *Lancet Lond Engl* 1986; 1(8480): 525-7.
- Ho DD, Schooley RT, Rota TR, *et al.* HTLV-III in the semen and blood of a healthy homosexual man. *Science* 1984;226(4673): 451-3.
- Mandelbrot L, Heard I, Henrion-Géant E, Henrion R. Natural conception in HIV-negative women with HIV-infected partners. *Lancet Lond Engl* 1997; 349(9055): 850-1.
- Sauer MV. Providing fertility care to those with HIV: time to re-examine healthcare policy. *Am J Bioeth AJOB* 2003; 3(1): 33-40.
- Goeb J-L, Férel S, Guetta J, *et al.* Assistance médicale à la procréation : quand l'homme est séropositif vis-à-vis du virus VIH. Assisted reproductive techniques when the man is HIV seropositive. *Psychiatr Enfant* 2009; 52(1): 63-88.
- Bendikson KA, Anderson D, Hornstein MD. Fertility options for HIV patients. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14(5): 453-7.
- Savulescu J. Assisted reproduction for HIV serodiscordant couples: the ethical issues in perspective. *Am J Bioeth AJOB* 2003; 3(1): 53-7.
- Spike J. HIV-discordant couples and IVF: what is the question? *Am J Bioeth* 2003; 3(1): 60-2.
- Strong C. Reproductive assistance for HIV-discordant couples. *Am J Bioeth* 2003; 3(1): 57-60.
- Zutlevics T. Should ART be offered to HIV-serodiscordant and HIV-seroconcordant couples: an ethical discussion? *Hum Reprod Oxf Engl* 2006; 21(8): 1956-60.
- Stern JE, Cramer CP, Garrod A, Green RM. Attitudes on access to services at assisted reproductive technology clinics: comparisons with clinic policy. *Fertil Steril* 2002; 77(3): 537-41.
- Stern JE, Cramer CP, Garrod A, Green RM. Access to services at assisted reproductive technology clinics: a survey of policies and practices. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(4): 591-7.
- Semprini A, Levi-Setti P, Bozzo M, *et al.* Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners. *Lancet* 1992; 340(8831): 1317-9.
- Marina S, Marina F, Alcolea R, *et al.* Human immunodeficiency virus type 1-serodiscordant couples can bear healthy children after undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1998; 70(1): 35-9.
- Henrion R, Mandelbrot L, Firtion G, Crémieux N, Henrion-Géant E. HIV seropositivity and desire for children. *Contracept Fertil Sex* 1993; 21(3): 217-21.
- Gilling-Smith C, Smith JR, Semprini AE. HIV and infertility: time to treat. There's no justification for denying treatment to parents who are HIV positive. *BMJ* 2001; 322(7286): 566-7.
- Lyerly AD, Anderson J. Human immunodeficiency virus and assisted reproduction: reconsidering evidence, reframing ethics. *Fertil Steril* 2001; 75(5): 843-58.
- Coleman CH. HIV, ARTs and the ADA. *Am J Bioeth* 2003; 3(1): 43-5.
- Leruez-Ville M, de Almeida M, Tachet A, *et al.* Assisted reproduction in HIV-1-serodifferent couples: the need for viral validation of processed semen. *AIDS Lond Engl* 2002; 16(17): 2267-73.
- Gilling-Smith C. HIV prevention. Assisted reproduction in HIV-discordant couples. *AIDS Read* 2000; 10(10): 581-7.
- Arrêté du 12 janvier 1999 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques en assistance médicale à la procréation.
- Arrêté du 10 mai 2001, modifiant l'arrêté du 12 janvier 1999 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques en assistance médicale à la procréation.
- 2010 STD treatment guidelines. <https://www.cdc.gov/std/treatment/2010/default.htm>.
- Arrêté du 12 septembre 2017, modifiant l'arrêté du 30 juin 2017 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation.
- Agence de la biomédecine – rapport médical et scientifique 2016.
- Actualisation 2015 du rapport Morlat, Corevih IDF Nord.
- Pecou S, Moinard N, Walschaerts M, Pasquier C, Daudin M, Bujan L. Ribavirin and pegylated interferon treatment for hepatitis C was associated not only with semen alterations but also with sperm deoxyribonucleic acid fragmentation in humans. *Fertil Steril* 2009; 91(3): 933.e17-22.
- Hofer H, Donnerer J, Sator K, *et al.* Seminal fluid ribavirin level and functional semen parameters in patients with chronic hepatitis C on antiviral combination therapy. *J Hepatol* 2010; 52(6): 812-6.
- Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique.