

Chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine traités, reste-t-il une place pour l'insémination ou la fécondation *in vitro* de première intention ?

Is there still a place for ART for HIV treated patients?

Ana Canestri

Service de maladies infectieuses et tropicales, hôpital Tenon, Paris, France
<ana.canestri@aphp.fr>

Résumé. Grâce à l'efficacité des traitements antirétroviraux, 90 % des patients séropositifs pour le VIH sous traitement ont une charge virale contrôlée. Chez ces patients, de nombreuses études ont montré l'absence de transmission du VIH au sein des couples sérodiscordants. C'est à la lumière de ces données scientifiques que le groupe d'experts français pour la prise en charge des personnes vivant avec le VIH a déclaré en 2017 que le *treatment as prevention* (TasP) est devenu désormais le moyen prioritaire de prévention. L'assistance médicale à la procréation, qui a joué un rôle important pendant des années pour permettre la procréation sans risque de transmission virale, est aujourd'hui essentiellement indiquée en cas de troubles de la fertilité. Le couple doit cependant être accompagné par une équipe pluridisciplinaire pour mener au mieux le projet de désir d'enfant.

Mots clés : transmission VIH, couples sérodiscordants, assistance médicale à la procréation

Abstract. Actually 90% of HIV-positive patients on treatment have a controlled viral load. In these patients, many studies have shown the absence of HIV transmission in serodiscordant couples. It is in the light of this scientific evidence that the expert group for the care of people living with HIV declared in 2017 that "Treatment as Prevention" (TasP) has now become the priority way of prevention. Medical assistance to procreation, which has played an important role for years to allow procreation without risk of viral transmission, is nowadays mainly indicated in cases of fertility disorders. The couple must however be accompanied by a multidisciplinary team to best lead the project of pregnancy desire.

Key words: HIV transmission, HIV-serodiscordant couples, medically assisted procreation

En 2017, les recommandations du groupe d'experts sur la prise en charge des personnes vivant avec le VIH, sous l'égide du Conseil national du sida (CNS), précisent que le *treatment as prevention* (TasP), c'est-à-dire la mise sous traitement du partenaire séropositif, est désormais le moyen de prévention prioritaire pour la transmission du VIH chez les couples sérodiscordants. L'assistance médicale à la procréation (AMP), qui a joué pendant des années un rôle important pour permettre la procréation sans risque de transmission virale, est aujourd'hui essentiellement indiquée en cas de troubles de la

fertilité [1]. L'AMP a été autorisée en 1997 pour les hommes séropositifs, en s'appuyant sur le lavage du sperme comme moyen de prévention de l'infection. Chez les hommes non traités, le VIH est retrouvé dans le sperme, sous forme de particules virales libres (ARN viral) dans le liquide séminal, à des niveaux allant de 50 à 10⁷ copies/mL, ainsi que sous forme de virus intégré à l'ADN cellulaire (ADN proviral) dans les leucocytes. Quant aux spermatozoïdes, ils ne seraient pas infectés par le VIH. La transmission du VIH au sein d'un couple sérodiscordant est proportionnelle à la quantité de virus dans le

Médecine
de la **Reproduction**

Tirés à part : A. Canestri

doi:10.1684/mte.2018.0693

Tableau 1. Charge virale VIH dans le plasma sérial des patients sous trithérapie depuis plus de 6 mois

Étude	Période étudiée	Effectifs	Patients ayant au moins une CV positive dans le plasma sérial
Marcelin <i>et al.</i> , 2008	01/2002-01/2008	140	5 % (7/140)
Sheth <i>et al.</i> , 2009	ND	13	31 % (4/13)
Halfon <i>et al.</i> , 2010	10/2001-03/2009	224	4 % (9/224)
Dulioust <i>et al.</i> , 2010	01/2002-12/2009	455	3,7 % (17/455) 2006-2009 : 0 %
Lambert-Niclot <i>et al.</i> , 2012	01/2002-06/2011	304	6,6 % (20/304)
Ferraretto <i>et al.</i> , 2014	01/2006-12/2011	88	19 %

sperme ou dans les sécrétions vaginales, cette dernière étant proportionnelle à la quantité de virus dans le plasma [2]. Chez les patients non traités, le taux de transmission par acte sexuel varie de 0,0001 à 0,002 en fonction des études [1-3].

Sous traitement antirétroviral, la charge virale diminue rapidement dans le sang et – avec un délai de quelques semaines – dans le sperme [3]. Le contrôle de la réplication virale dans le sang et le sperme est désormais considéré comme un moyen efficace de transmission de l’infection à VIH, ce qui justifie, en soi, la mise sous traitement de toute personne séropositive.

Cependant, ces données étaient en contradiction avec celles issues de l’AMP, qui montraient des discordances entre les compartiments sanguin et génital (présence de virus dans le sperme alors qu’il est indétectable dans le sang).

Plusieurs études [4-9] ont montré un taux de discordance allant de 3 à 31 % (tableau 1). Plus inquiétant, l’étude EVARIST [10] – menée chez des hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH) avec des charges virales contrôlées depuis plus de six mois – a montré que le virus peut être présent sur un prélèvement et absent sur l’autre : lorsque la charge virale était < 50 copies/mL dans le sang, elle ne n’était également inférieure à ce seuil dans le sperme que dans 92 % des cas. Cependant, de façon intéressante, l’étude de Dulioust *et al.* [7] montre une diminution de la prévalence de la discordance avec le temps (0 % sur la période 2006-2009), ceci probablement en rapport avec une augmentation de l’efficacité des traitements antirétroviraux.

Chez la femme séropositive, la présence du virus dans les sécrétions cervicovaginales a été moins étudiée. La charge virale génitale est également corrélée à la charge virale plasmatique [11, 12], et une publication a également montré une discordance entre les deux compartiments [13].

Trois facteurs principaux ont été identifiés comme associés à cette discordance, chez l’homme comme chez la femme :

- la présence d’autres infections sexuellement transmissibles (IST), même asymptomatique,
- la mauvaise diffusion des antirétroviraux dans le compartiment spermatique et vaginal,
- un réservoir viral élevé, c’est-à-dire une infection ancienne, avec un déficit immunitaire important [14, 15].

Cependant, en cas de discordance, que ce soit chez l’homme ou la femme, la charge virale est faible et les données insuffisantes pour connaître le pouvoir infectant et répliatif réel de ce virus.

Déjà en 2008, la Commission fédérale suisse pour les problèmes liés au sida (CFS) a affirmé qu’une personne séropositive ne souffrant d’aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral, avec une virémie entièrement supprimée, ne transmet pas le VIH par voie sexuelle [16]. Cette affirmation s’appuyait principalement sur des études longitudinales de couples sérodiscordants concernant environ 500 couples [17, 18]. L’analyse multivariée de l’étude conduite en Ouganda [17] a montré que l’augmentation de 1 log de la charge virale plasmatique était associée à un *odds ratio* du taux de transmission de 2,45 (95%CI : 1,85-3,26) et qu’aucune transmission n’avait lieu quand la charge virale plasmatique était inférieure à 1 500 cp/mL. Depuis, d’autres études sont venues appuyer l’efficacité du Tasp comme moyen de prévention de la transmission du VIH.

Une première étude, conçue pour évaluer un traitement au long cours du virus herpès simplex 2 (HSV-2) comme moyen de réduction de la transmission du VIH à travers le traitement de l’IST concomitante, avait montré une diminution de 92 % des infections à VIH, suite à la mise sous traitement antirétroviral [19]. Ces données ont été confirmées par une étude randomisée, prospective et multicentrique, qui avait pour objectif principal d’évaluer l’effet du traitement antirétroviral comme moyen de prévention de l’infection à VIH [20]. L’étude HPTN052 a inclus 1 763 couples sérodiscordants, dans neuf pays. Les patients avec des CD4 entre 350 et 500/mm³, qui n’avaient pas d’indication à la prescription d’un traitement antirétroviral selon les directives du programme national,

Tableau 2. Transmission du VIH chez des couples sérodiscordants sous traitement et utilisation du préservatif.

Référence	Type d'étude	Population	Seuil de détection de la CV (cp/mL)	Nombre de transmissions sous traitement	Estimation de la transmission par 100 PA (IC95 %)	Proportion de patients ayant des relations sexuelles non protégées
Cohen <i>et al.</i>	Randomisé	Couples hétérosexuels 13 sites, 9 pays	< 400	1	0,1 (0,0 ; 0,4)	7
Attia <i>et al.</i>	Revue systématique et méta analyse	Deux cohortes	< 400	0	0 (0 ; 1,27)	25
Donnell <i>et al.</i>	Cohorte observationnelle	Couples hétérosexuels 14 sites, 7 pays africains	240	1	0,37 (0,09 ; 2,04)	7
Reynolds <i>et al.</i>	Cohorte observationnelle	Couples hétérosexuels Rakai Ouganda	< 400	0	0 (0 ; 5,98)	46

ont été randomisés dans le bras traitement immédiat ou traitement différé (mise sous traitement quand le taux de CD4 < 200/mm³). La majorité des couples (97 %) étaient hétérosexuels. À la fin de l'étude, il y a eu trente-neuf contaminations, dont vingt-huit étaient virologiquement liées au partenaire (étude phylogénétique du virus transmis) : taux d'incidence 0,9 pour 100 personnes-années (IC95 % : 0,6-1,3). Parmi ces vingt-huit transmissions, une seule transmission a eu lieu dans le bras traitement immédiat – et ceci avant les six mois de mise sous traitement – ce qui équivaut à une réduction de 96 % de la transmission lors de la mise sous traitement antirétroviral. Cependant, l'étude HTPN052 a été menée au sein d'une population où le préservatif était activement promu – si bien que le taux de transmission très bas, dans le bras mise sous traitement immédiat, est en réalité le résultat conjoint de l'utilisation du préservatif et de la mise sous traitement, même si il y a eu des preuves de la non-utilisation du préservatif (autres IST et grossesses).

De même, dans toutes les études ayant montré une diminution de la transmission, les couples sérodiscordants déclaraient utiliser le préservatif, avec des taux d'utilisation allant jusqu'à 93 % (tableau 2). Cela équivaut à 330 couples-année de suivi, n'utilisant jamais de préservatif, ce qui paraît insuffisant pour donner un taux précis de transmission, comme l'ont souligné certains auteurs en 2013 [21].

L'étude PARTNER [22], publiée en 2016, a apporté un élément de réponse important. Cette étude, prospective et observationnelle, a été conduite dans soixante-quinze hôpitaux de quatorze pays européens. Elle a reposé sur le suivi 1 166 couples sérodiscordants (le partenaire

séropositif était sous traitement), qui déclaraient ne pas utiliser de préservatif. La durée médiane a été de 1,3 ans (IQR : 0,8-2) avec une médiane de trente-sept actes sexuels par an (IQR : 15-71), soit 22 000 actes sexuels pour les couples homosexuels et 36 000 pour les couples hétérosexuels. Il n'y a pas eu de transmission liée parmi les couples suivis, avec un taux de transmission de zéro (limite supérieure de l'intervalle de confiance de 0,3/100 couple années de suivi).

C'est en considérant toutes ces données que le groupe d'experts français du CNS a déclaré, en 2017, que « grâce à l'efficacité des traitements antirétroviraux et des très faibles risques de transmission en conditions de succès virologique, la procréation naturelle avec le TasP est désormais considérée comme la première option » pour la conception chez les couples sérodiscordants.

En revanche, contrairement à d'autres pays [23], le groupe d'experts a déclaré qu'aucune autre mesure n'apportait un bénéfice additionnel démontré en cas de TasP bien mené, qu'il s'agisse de la mesure de la charge virale dans le sperme, de la prophylaxie pré-exposition (PrEP) ou encore des rapports sexuels ciblés.

La PrEP, qui consiste à donner un traitement par du ténofovir-emtricitabine (TDF/FTC) en pré-exposition, a montré son efficacité dans la diminution du risque d'acquisition du VIH chez les homosexuels [24] et les hétérosexuels [25]. Une étude a également montré son efficacité lors de son utilisation en périconceptionnel [26]. Selon le groupe d'experts, l'utilisation de la PrEP, couplée aux rapports ciblés en fonction du cycle, est réservée aux couples sérodiscordants où l'homme est séropositif, n'a pas une charge virale contrôlée et ne peut pas

recourir à la procréation médicalement assistée (PMA). Si c'est la femme qui est porteuse du VIH, et que sa charge virale n'est pas indétectable, l'auto-insémination permet d'éviter le risque de transmission dans le couple, mais laisse entière la question du risque de transmission de la mère à l'enfant.

La PMA est actuellement réservée :

- aux couples sérodiscordants, dont l'homme est porteur du VIH en l'absence de contrôle de la charge virale, pour protéger la femme ; chaque demande devant alors être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire
- surtout en cas d'infertilité.

Le non-recours à la PMA, comme moyen de conception chez les couples sérodiscordants, doit cependant tenir compte de la diminution de la fertilité [27] et de la diminution de l'efficacité de la PMA [28] chez les patients séropositifs. Il ne doit donc en aucun cas retarder le diagnostic et la prise en charge de l'infertilité. Un délai de un an après l'échec de la procréation naturelle paraît raisonnable pour proposer un bilan d'infertilité, lorsque la femme est jeune et sans antécédents notables ; l'exploration est recommandée sans délai en cas d'antécédent d'infertilité ou de pathologie pourvoyeuse d'infertilité.

Le recours à la procréation naturelle au sein d'un couple sérodiscordant doit être encadré par le médecin référent infectiologue (les deux partenaires doivent, dans l'idéal, y participer). Le médecin doit expliquer, dans le détail, à quelles conditions une personne séropositive n'est plus infectieuse :

- prise d'un traitement antirétroviral avec une bonne observance, l'efficacité du traitement devant être contrôlée à intervalles réguliers,
- la charge virale doit se situer en dessous du seuil de détection depuis au moins six mois,
- absence d'infection, d'inflammation et de plaie génitale chez les deux partenaires (confirmée au besoin à l'aide de prélèvements microbiologiques) ; il faut aussi expliquer l'importance d'éviter les irritations des muqueuses (conseiller éventuellement l'emploi d'un gel lubrifiant à base d'eau ne contenant pas de spermicide).

Au cours de l'entretien, le couple doit prendre conscience qu'à partir du moment où il décide de renoncer à toute autre mesure de protection, l'adhérence à la thérapie est le moyen de prévention de la transmission du VIH à son partenaire.

En conclusion, grâce à l'efficacité du traitement antirétroviral et à condition d'une excellente observance du partenaire séropositif, les partenaires sérodiscordants peuvent actuellement envisager une conception naturelle. Ceci représente une vraie avancée médicale et une réelle amélioration des conditions et perspective de vie des patients concernés.

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

Références

1. Hoen B. *Traitement antirétroviral* 2017 ; 52, https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/11/experts-vih_grossesse.pdf.
2. Gray RH, Wawer MJ, Brookmeyer R, *et al.* Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda. *Lancet* 2001 ; 357 : 5.
3. Vernazza PL, Troiani L, Flepp MJ, *et al.* Potent antiretroviral treatment of HIV-infection results in suppression of the seminal shedding of HIV. *AIDS Lond Engl* 2000 ; 14(2) : 117-21 [cité 2 mai 2018] <https://insights.ovid.com/crossref?an=00002030-200001280-00006>.
4. Marcelin A-G, 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 Lond Engl* 2008 ; 22(13) : 1677-9.
5. Sheth PM, Kovacs C, Kemal KS, *et al.* Persistent HIV RNA shedding in semen despite effective antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl* 2009 ; 23(15) : 2050-4.
6. Halfon P, Giorgetti C, Khiri H, *et al.* Semen may harbor HIV despite effective HAART: another piece in the puzzle. *PLoS One* 2010 ; 5(5) : e10569.
7. Dulioust E, Leruez-Ville M, Guibert J, *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 Lond Engl* 2010 ; 24(10) : 1595-8.
8. Lambert-Niclot S, Tubiana R, Beaudoux C, *et al.* Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma on a 2002-2011 survey. *AIDS Lond Engl* 2012 ; 26(8) : 971-5.
9. Ferraretto X, Estellat C, Damond F, *et al.* Timing of intermittent seminal HIV-1 RNA shedding in patients with undetectable plasma viral load under combination antiretroviral therapy. *PLoS One* 2014 ; 9(3) : e88922.
10. Ghosn J, Leruez-Ville M, Blanche J, *et al.* HIV-1 DNA levels in peripheral blood mononuclear cells and cannabis use are associated with intermittent HIV shedding in semen of men who have sex with men on successful antiretroviral regimens. *Clin Infect Dis* 2014 ; 58(12) : 763-70.
11. Cu-Uvin S, DeLong AK, Venkatesh KK, *et al.* Genital tract HIV-1 RNA shedding among women with below detectable plasma viral load. *AIDS Lond Engl* 2010 ; 24(16) : 2489-97.
12. Prazuck T, Chaillon A, Avettand-Fènoël V, *et al.* HIV-DNA in the genital tract of women on long-term effective therapy is associated to residual viremia and previous AIDS-defining illnesses. *PLoS One* 2013 ; 8(8) : e69686.
13. Launay O, Tod M, Tschöpe I, *et al.* Residual HIV-1 RNA and HIV-1 DNA production in the genital tract reservoir of women treated with HAART: the prospective ANRS EP24 GYNODYN study. *Antivir Ther* 2011 ; 16(6) : 843-52.
14. Powers KA, Poole C, Pettifor AE, Cohen MS. Rethinking the heterosexual infectivity of HIV-1: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2008 ; 8(9) : 553-63.
15. Boily MC, Baggaley RF, Wang L, *et al.* Heterosexual risk of HIV-1 infection per sexual act: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lancet Infect Dis* 2009 ; 9 (2) : 118-29.

- 16.** 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 voie sexuelle. *Bull Med Suisses* 2008 ; 89(05) : 165-9.
- 17.** Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, *et al.* Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai project study group. *N Engl J Med* 2000 ; 342(13) : 921-9.
- 18.** Castilla J, Del Romero J, Hernando V, Marincovich B, García S, Rodríguez C. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005 ; 40(1) : 96-101.
- 19.** Donnell D, Baeten JM, Kiari J, *et al.* Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *Lancet Lond Engl* 2010 ; 375(9731) : 2092-8.
- 20.** Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, *et al.* Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011 ; 365(6) : 493-505.
- 21.** The PARTNER study group, Rodger AJ, Bruun T, *et al.* Further research needed to support a policy of antiretroviral therapy as an HIV prevention initiative. *Antivir Ther* 2013 ; 18(3) : 285-7.
- 22.** Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, *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(2) : 171-81, <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2533066> [cité 4 mai 2018].
- 23.** Centers for Disease Control. Pre-exposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States. 2014 : 67. <https://www.cdc.gov/hiv/risk/prep/index.htm>
- 24.** Grant RM, Lama JR, Anderson PL, *et al.* Pre-exposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010 ; 363(27) : 2587-99.
- 25.** Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, *et al.* Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med* 2012 ; 367(5) : 423-34.
- 26.** Vernazza PL, Graf I, Sonnenberg-Schwan U, Geit M, Meurer A. Pre-exposure prophylaxis and timed intercourse for HIV-discordant couples willing to conceive a child. *AIDS* 2011 ; 25(16) : 2005-8.
- 27.** Ohl J, Partisani M, Demangeat C, Binder-Foucard F, Nisand I, Lang J-M. Alterations of ovarian reserve tests in human immunodeficiency virus (HIV)-infected women. *Gynecol Obstet Fertil* 2010 ; 38(5) : 313-7.
- 28.** Stora C, Epelboin S, Devouche E, *et al.* Women infected with human immunodeficiency virus type 1 have poorer assisted reproduction outcomes: a case-control study. *Fertil Steril* 2016 ; 105(5) : 1193-201.