

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Docteur B. Maria*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—

**TOME XXIV
publié le 30.11.2000**



*VINGT-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2000*

Désir de grossesse et infertilité des couples infectés par le VIH

J.-L. BENIFLA*, C. SIFER**, C. PONCELET*, PH. FAUCHER*,
M. NAOURI*, A. NEURAZ*, S. ALVAREZ*, A. DEVAUX**,
G. FELDMANN**, P. MADELENAT*
(Paris)

INTRODUCTION

L'augmentation nette de l'espérance et de la qualité de vie des patients infectés par le VIH et la maîtrise du taux de transmission materno-fœtale, estimé aujourd'hui à moins de 1 %, conduisent obligatoirement à envisager le problème du désir de grossesse des patientes infectées par ce virus. Bien qu'aucune contrainte ne soit envisagée dans la loi de bioéthique du 29 juillet 1994 concernant ce problème, tous les centres d'assistance médicale à la procréation (AMP) refusaient pour des raisons sécuritaires la prise en charge de couples infertiles, qu'ils soient séroconcordants ou sérodiscordants pour le VIH. Dans cette situation particulière, la réalisation d'une quelconque technique d'AMP (insémination, fécondation in vitro, ICSI...) expose à plusieurs risques de contamination. Ces risques concernent la transmission intraconjugale, la transmission verticale materno-fœtale, le risque d'exposition professionnelle lors de la manipulation des gamètes et des embryons de ces couples infectés, et

* Service de Gynécologie-Obstétrique

** Laboratoires d'Histologie-Embryologie

Hôpital Bichat – 46-48 rue Henri Huchard – 75018 Paris

enfin le risque hypothétique de transmission pour les autres couples séronégatifs lié au niveau de sécurité virale relatif à la réalisation des actes biologiques d'AMP et à la cryoconservation des gamètes et des embryons. Bien que la responsabilité médicale soit engagée tant pour les médecins cliniciens que pour les médecins biologistes lors de la réalisation d'actes d'AMP, n'apparaît-il pas aujourd'hui légitime de reconsidérer la situation et de ne plus opposer un refus de principe chez les couples infertiles VIH ayant un désir de grossesse ?

DISPOSITIONS LÉGALES

Depuis une dizaine d'années que toutes les équipes qui pratiquent les différentes techniques d'AMP sont de plus en plus sollicitées par les couples infectés par le VIH, il n'existe pas aujourd'hui de consensus réel sur les modalités de prise en charge du désir de grossesse. En effet, au cours de tous les actes d'AMP, le médecin est confronté à des problèmes non seulement médico-légaux, mais aussi éthiques puisqu'il intervient directement dans la conception, alors que le risque de transmettre la maladie à la mère ou à l'enfant à naître n'est pas évalué de manière précise. C'est une des raisons, associée à l'hypothétique risque de contamination professionnelle et nosocomiale, pour lesquelles tous les centres agréés d'AMP refusent aujourd'hui la prise en charge de ces couples, d'autant qu'il n'existait aucune recommandation des autorités de tutelle.

La recommandation conjointe du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé et du Comité national du Sida datant du 10 février 1998 a permis d'entrevoir que l'AMP pouvait représenter aussi une mesure préventive vis-à-vis de la contamination intraconjugale chez les couples sérodiscordants. Cette recommandation autoriserait aujourd'hui, sous l'égide d'un protocole d'évaluation, la réalisation d'insémination intra-utérine avec du sperme lavé chez les couples sérodiscordants VIH où uniquement l'homme est positif. Elle stipule : « *L'adoption et le recours à un tiers donneur par une assistance médicale à la procréation restent les solutions les plus sûres pour les couples désireux de ne prendre aucun risque de contami-*

nation. Le monitoring médicalisé de rapports non protégés est la proposition qui expose exagérément au risque de contamination et est à proscrire. L'insémination intra-conjugale de spermatozoïdes traités et contrôlés de l'homme séropositif semble réduire très fortement le risque de par la possibilité récente d'évaluer la charge virale au contact des spermatozoïdes dans le liquide séminal avec des techniques sensibles ». Le risque de contamination hétérosexuelle est nettement moins important de la femme vers l'homme que de l'homme vers la femme (13, 37). Le risque de contamination entre un homme et une femme reste cependant difficile à évaluer car il est influencé par les comportements sexuels et par des facteurs biologiques et médicaux (45). Toutefois, le taux de séroconversion annuel chez les couples sérodiscordants où l'homme est positif, et ayant des rapports non protégés a été estimé à 7,2 % dans une cohorte prospective (47). L'étude française (28) rapportant trois séroconversions après une prise en charge par le monitoring médicalisé de rapports non protégés, a représenté un argument négatif pour proscrire une telle prise en charge dans ce contexte. C'est surtout l'expérience italienne d'AE. Semprini (51) faisant état de plus d'un millier de tentatives d'insémination artificielle avec des spermatozoïdes traités et contrôlés de l'homme VIH positif sans aucune séroconversion féminine qui a amené ces deux instances à recommander cette technique dans cette situation, sous le contrôle d'un protocole de recherche clinique pluridisciplinaire relevant des prescriptions de la loi Huriet comprenant l'avis d'un CCPPRB et validé par la CNMBRDP.

Récemment, l'arrêté ministériel du 12 janvier 1999 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques en AMP (2) précise un peu mieux le cadre légal vis-à-vis des couples VIH. Il stipule : « Il est nécessaire de rechercher des marqueurs biologiques d'infection et, lorsque cela est techniquement possible, d'infectivité pour le VIH 1, le VIH 2, les virus des hépatites B et C et la syphilis chez les deux membres du couple. Cette recherche doit être réalisée avant la première tentative, et pour les autres tentatives si le délai depuis la dernière détermination est supérieur à 12 mois. 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 CCPPRB et validé par la CNMBRDP ». Ainsi, la possibilité d'effectuer les différentes techniques d'AMP (insémination, FIV, ICSI) permettrait

aujourd'hui d'entrevoir une prise en charge plus globale à la fois du désir de grossesse et de l'infertilité des couples HIV positifs.

Ainsi, en France, deux protocoles de recherche clinique, appuyés par l'Agence nationale de recherche sur le sida (ANRS), ont vu le jour, l'un au CHU de Toulouse et l'autre au CHU Cochin-Port-Royal. Ces deux protocoles ont déterminé sensiblement les mêmes critères d'inclusion et ne s'adressent qu'aux couples fertiles, afin d'optimiser les taux de grossesses par cycle de stimulation. Ils avaient pour objectifs principaux l'évaluation de la faisabilité de la procréation médicalisée au sein des couples sérodiscordants dont l'homme est positif pour le VIH. Par ailleurs, la grande différence de ces deux protocoles réside dans la technique d'AMP choisie. En effet, l'équipe de Toulouse réalise des IUI aux femmes des couples VIH-sérodiscordants, alors que l'équipe de Cochin-Port-Royal a préféré la réalisation systématique d'ICSI dans ce type de situation. Toutefois, les inclusions autorisées dans ces deux protocoles nationaux étant limitées (60 couples chacun) et terminées depuis mai 2000, plus aucun couple dans cette situation ne peut être pris en charge pour leur désir de grossesse actuellement.

Ainsi, l'avis du Conseil National du Sida du 4 avril 2000 suggère de modifier l'article 1.2.4 de l'arrêté ministériel du 12 janvier 1999, en supprimant le paragraphe précité, relatif à l'infection par le VIH qui inscrit l'AMP dans le cadre de protocoles de recherche. Cet avis stipule également l'instauration en 2001 d'un agrément spécifique à l'infection par le VIH d'un certain nombre d'équipes pratiquant l'AMP.

INFERTILITÉ ET INFECTION PAR LE VIH

Les obturations tubaires distales représentent encore une des causes les plus fréquentes de stérilité (40 à 50 %). L'infection génitale haute due à *chlamydia trachomatis* a une responsabilité essentielle dans le développement de ces anomalies tubaires distales occlusives (3). La cœliochirurgie a remplacé complètement la microchirurgie dans la réalisation de fimbrioplasties et de salpingonéostomies, avec des résultats équivalents en termes de fertilité ultérieure post-opératoire (1). Dans la plupart des séries publiées dans la littérature, la majorité des grossesses obtenues

spontanément (80 %) surviennent dans les 12 premiers mois post-opératoires (8, 17, 20, 21). Ces résultats de la littérature confirment également l'importance de la classification des patientes en fonction du score et du stade tubaire. Globalement, les stades I et II ont un taux moyen de grossesses ultérieures post-opératoires de 44 % contre 8,8 % dans les stades III et IV. Actuellement, les résultats de la fécondation in vitro font envisager cette technique comme une véritable alternative à la coelïochirurgie des obturations tubaires distales sévères. Selon le rapport de FIVNAT 1998 (évaluation de 1993 à 1997), le taux global de grossesses par ponction et par transfert d'embryons a été respectivement de 20,4 % et 24,5 % pour les indications tubaires. Généralement, dans une population de patientes présentant une infertilité tubaire avec une atteinte sévère, le taux cumulatif de grossesses est de 51, 5 % après 5 cycles de FIV (57). Ces résultats confirment que l'AMP doit représenter un des traitements de première intention dans ces situations d'altérations tubaires importantes.

Il existe peu de données dans la littérature concernant l'incidence des infections génitales hautes chez la femme infectée par le VIH. Dans une étude rétrospective de 224 femmes infectées par le VIH, il a été rapporté 5,3 % d'infections génitales hautes (10), ce qui correspond à une fréquence 10 fois supérieure à celle (0,3 à 0,5 %) retrouvée dans la population générale (12). L'étude de FA Plummer, réalisée au Kenya, sur une population féminine de prostituées, montre bien que l'infection par le VIH est à elle seule un facteur de risque indépendant d'infection génitale haute d'autant qu'il existe une cervicite (risque relatif à 2,7) (42). Inversement, l'infection génitale haute représente un facteur de risque de séroconversion pour le VIH (41). D'autre part, l'incidence de l'infection par le VIH des patientes qui ont une infection génitale haute est très variable dans la littérature allant de 4 % à 32 % (23, 24, 27, 46, 55). Dans notre expérience de prise en charge coelïochirurgicale des infections génitales hautes, nous avons retrouvé une incidence de séropositivité pour le VIH estimée à 5,2 % (38).

L'augmentation constante de la prévalence de l'infection par le VIH chez la femme en âge de procréer (32), et le désir de grossesse qu'elles expriment (50), engendrent obligatoirement une réflexion sur l'incidence de l'infertilité dans cette population et sur sa prise en charge. Bien que certains cas sporadiques d'AMP réalisée chez des patientes VIH positives aient été rapportés dans la

littérature (36), l'incidence de l'infertilité reste actuellement inconnue. La prise en charge, et en particulier le traitement de l'infertilité dans ce contexte, pose d'importants problèmes éthiques (53, 54) où les opinions sur ce sujet des différents professionnels de santé divergent. Pour certains, le traitement de l'infertilité chez la femme HIV positive n'est pas éthique aujourd'hui (44). Le principal argument évoqué est la prise en compte du développement psycho-social d'un enfant non atteint par le VIH face au décès prématuré de sa mère ou de son père, voire des deux. Toutefois l'augmentation incontestable de la survie et de sa qualité grâce aux antirétroviraux (33), et la diminution considérable de la transmission verticale estimée à moins de 1 % (29) sont des arguments forts qui permettent à d'autres de penser qu'il est temps d'avoir une réflexion constructive pour la prise en charge de l'infertilité dans ce contexte (36, 39).

QUEL BILAN D'INFERTILITÉ PROPOSER ?

Le bilan pré-thérapeutique à proposer diffère très légèrement de celui proposé aux couples VIH négatifs. Il comporte : une courbe de température et un dosage des taux de FSH et d'estradiol au 3^e jour du cycle, un spermogramme associé à une spermoculture, et une hystérosalpingographie. Le test post-coïtal est bien évidemment à proscrire chez ces couples. Le contrôle endoscopique de l'état tubaire apparaît alors fondamental dans cette situation avant d'envisager une quelconque technique d'AMP, en particulier des inséminations intra-utérines.

CONDUITE PRATIQUE DE PRISE EN CHARGE

La prise en charge endoscopique, et en particulier des altérations tubaires, représente la conduite pratique de première intention chez les couples VIH infertiles. Le diagnostic endoscopique de trompes saines permet alors d'entrevoir la réalisation d'inséminations. En revanche, l'existence d'un facteur tubaire impose obligatoirement l'association d'une coeliochirurgie à une

AMP. La prise en charge endoscopique des altérations tubaires ne diffère pas de celle des couples infertiles VIH négatifs. Dans les cas sévères (stade III et IV), la réalisation d'adhésiolyse, de fimbrioplasties, de salpingonéostomies ou d'une chirurgie itérative peut apparaître licite dans ce contexte tant que les protocoles d'évaluation d'AMP ne seront pas validés par les autorités de tutelle. Les résultats en termes de fertilité ultérieure, de ce type d'intervention coelioscopique ne dépassent pas, dans toutes les séries publiées, 10 % (3, 8, 14, 16, 20, 21, 34).

Toutefois, les situations sont différentes, qu'il s'agisse de couples infertiles concordants ou sérodiscordants (homme VIH positif – femme VIH négative et femme VIH positive – homme VIH négatif) et/ou qu'il s'agisse d'une infertilité tubaire pure ou d'une infertilité à trompes saines ou d'une association à un facteur masculin. Il a d'ailleurs été rapporté que certaines anomalies de la spermatogenèse pourraient être liées à l'infection VIH (15, 31). Le tableau I représente une proposition de prise en charge globale de ces couples HIV en fonction des différentes situations de l'infertilité. Dans les situations d'infertilité à trompes saines ou à altérations tubaires minimales (stades I et II), la réalisation de 4 à 6 cycles d'insémination intraconjugale peut être proposée. Le monitoring de l'ovulation dans cette situation est indispensable afin d'optimiser les résultats. Plusieurs études dans la littérature comparant les inséminations en cycle spontané et en cycle stimulé ont montré que les résultats étaient meilleurs après stimulation (9, 48, 52). Dans les formes sévères (stades III et IV) ou dans les infertilités masculines pures avec oligo-asthénospermie, seul le recours à la FIV ou à l'ICSI apparaît licite.

Situation où l'homme est VIH positif

Certaines équipes européennes ont déjà pris en charge par l'AMP le désir de grossesse dans cette situation particulière (7, 30, 30 bis, 51, 59). Les résultats rapportés par ces équipes montrent l'absence de séroconversion féminine lors de l'utilisation de l'AMP intraconjugale (Tableau II). La présence du VIH a été mise en évidence depuis longtemps dans le sperme éjaculé des sujets séropositifs (62). Le rôle du sperme comme vecteur de transmission du VIH a même été incriminé dans le cas rapporté par GJ Stewart lors d'une insémination artificielle avec sperme d'un donneur (56).

Tableau I
Prise en charge globale de l'infécondité chez les couples HIV

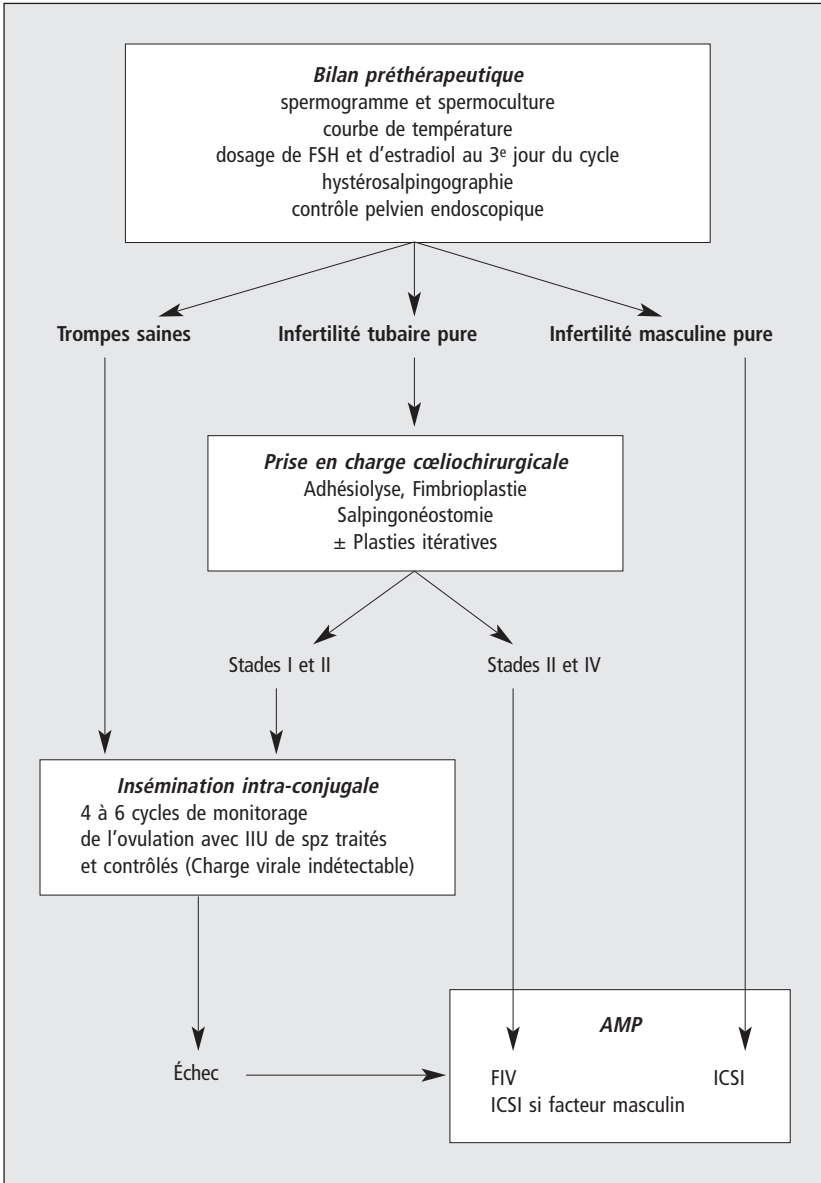


Tableau II

Résultats des équipes européennes sur l'AMP intraconjugale chez les couples VIH-sérodiscordants où l'homme est positif

	IIU				ICSI
	Semprini (51)	Marina (30)	Brechard (7)	Tur (59)	Marina (30 bis)
Nb Cycles	1461	181	11	155	8
Grossesse (%)	216 (14,8)	59 (32,6)	5 (45)	32 (20,6)	4 (50)
ADN VIH/sperme (%)	0	5,6	0	7,9	0
Séroconversion VIH	0	0	0	0	0

Cette présence du virus a surtout été mise en évidence au niveau du liquide séminal et dans les cellules rondes (7, 18, 43). Certains auteurs ont évoqué l'existence d'une corrélation entre la charge virale retrouvée dans le sang et celle du liquide séminal (18, 60). Cette notion reste toutefois controversée par l'existence de résultats contradictoires obtenus par d'autres équipes (11, 25). En revanche, il semble que la charge virale dans le liquide séminal diminue considérablement sous trithérapie antirétrovirale (40, 61). Cependant, chez des patients traités, à charge virale plasmatique indétectable, il a été rapporté selon des études récentes une fréquence de 2 à 11 % de détection de l'ARN du VIH dans le liquide séminal (40). Ce qui pourrait être la conséquence d'une mauvaise diffusion des antirétroviraux dans le tractus génital de l'homme (58). D'autre part, la mise au point de techniques sensibles de détection d'ARN viral extra et intracellulaire et d'ADN viral intracellulaire a permis d'entrevoir la possibilité d'une évaluation à l'échelle moléculaire des méthodes de décontamination du sperme et d'isolement des spermatozoïdes du liquide séminal (Percoll « amélioré »). Les deux équipes qui rapportent des résultats concernant des inséminations intra-utérines réalisées chez des couples sérodiscordants où l'homme est VIH positif montrent par l'utilisation de ces techniques moléculaires une décroissance nette, quasi complète, de la charge virale des fractions de spermatozoïdes utilisées pour les inséminations (30, 51). Aucune séroconversion féminine et des enfants nés de cette technique d'AMP n'a été rapportée dans les deux séries. Seul peut être critiqué le taux de grossesses qui est de plus de 20 % dans la série d'AE. Semprini, et de 30,7 % par cycle dans celle de S. Marina. Ces taux apparaissent nettement supérieurs

à celui de la moyenne nationale française qui se situe aux alentours de 12 à 15 % (22).

L'autre question qui reste posée est l'existence controversée du VIH au niveau du spermatozoïde. Seule l'observation en microscopie électronique ou par quantification utilisant la PCR in situ, d'une adsorption du virus sur la pièce intermédiaire des spermatozoïdes éjaculés de sujets atteints du Sida ou dans des spermatozoïdes de donneurs sains incubés avec de fortes concentrations de virus, a pu être démontrée (4, 5, 6, 19, 35, 49). Toutefois, en dehors de ces circonstances, aucune pénétration intracellulaire du virus et aucun récepteur spécifique sur le spermatozoïde n'ont pu être rapportés chez des patients séropositifs traités.

Il apparaît alors raisonnable de pouvoir, au vu de ces données scientifiques, permettre l'accès à l'AMP des couples où l'homme est VIH positif. La possibilité de congeler le sperme avant toute AMP sans supprimer son pouvoir fécondant permet d'effectuer les recherches virologiques sur un échantillon de l'éjaculat susceptible d'être secondairement traité. L'analyse quantitative des charges virales dans le liquide séminal et les différentes fractions du sperme traité pourrait également être réalisée dans l'avenir de façon rapide et quotidienne, ce qui laisse entrevoir la possibilité d'une AMP avec sperme frais éjaculé. Ainsi l'utilisation des spermatozoïdes en vue d'une AMP pourrait être définie par l'absence d'ARN viral et d'ADN proviral dans le liquide séminal et/ou dans la dernière fraction de purification contenant les spermatozoïdes après traitement du sperme. L'existence d'un état clinique SIDA et/ou d'une forte charge virale sanguine représenteraient les contre-indications à l'utilisation du sperme. Vraisemblablement, en 2001, plusieurs centres d'AMP en France auront un agrément spécifique pour la prise en charge du désir de grossesse de ces couples sérodiscordants.

Situation où la femme est VIH positive

La détection du virus dans les sécrétions génitales féminines varie selon les auteurs de 17 à 50 % de positivité (26). En théorie, lors d'une AMP, le risque infectieux lié aux sécrétions génitales féminines n'existe pas, puisque l'on ne les manipule pas. Cependant la réalisation de tout geste endo-utérin peut être en contact avec ces sécrétions potentiellement contaminantes. Il

n'existe pas non plus dans la littérature de données concernant une détection du virus au niveau de l'ovocyte et dans le liquide folliculaire. La ponction folliculaire, par son caractère invasif, représente une vraisemblable contamination du liquide folliculaire prélevé. Par analogie avec le sperme, la proposition de plusieurs lavages successifs des ovocytes recueillis pourrait être une solution. Ainsi, le cas particulier des couples où la femme est VIH positive pose le problème fondamental de la responsabilité de l'acte médical lors d'une AMP (insémination, ponction folliculaire, fécondation in vitro, micro-injection ovocytaire de spermatozoïde, transfert embryonnaire) vis-à-vis du risque de contamination de l'embryon et de l'enfant à naître. Cette situation particulière représentait, pour la plupart d'entre nous, une contre-indication formelle. Cependant, seule une étude cas-témoin comparée aux grossesses spontanées des patientes séropositives pourra confirmer l'existence ou non d'un risque excédentaire de l'AMP vis-à-vis de la transmission verticale. Finalement, pour l'instant, cette prise en charge ne pourra se faire que sous l'égide d'un protocole respectant l'arrêté ministériel du 12 janvier 1999.

COMMENT ASSURER LA SÉCURITÉ SANITAIRE EN AMP ?

La réflexion concernant les possibilités de prise en charge des couples HIV en AMP conduit à envisager le problème de la sécurité sanitaire relative aux techniques biologiques et à la cryoconservation des gamètes et/ou des embryons dans les cuves d'azote liquide.

Le guide de bonnes pratiques cliniques et biologiques en AMP qui vient d'être publié récemment (2) impose désormais la recherche des marqueurs viraux d'infection et d'infectivité lorsque cela est techniquement possible pour le VIH 1, le VIH 2, et les virus des hépatites B et C avant la première tentative. Cette recherche virale doit également être réalisée si le délai depuis la dernière détermination est supérieur à 1 an.

Depuis sa création en 1997, un groupe de travail dénommé « sécurité sanitaire et AMP » de l'AP-HP a permis de définir quelques règles lors de la pratique d'une AMP, en particulier chez des couples porteurs d'une quelconque affection virale.

– Les « précautions générales d'hygiène ou précautions standards » définies par la circulaire de la DGS/DH n° 98/249 du 20 avril 1998 reposent sur le respect de règles d'hygiène destinées à protéger le personnel vis-à-vis des accidents avec exposition d'un produit biologique d'origine humaine, qu'il soit ou non souillé par du sang. Ces précautions sont résumées dans le tableau III et devraient être appliquées systématiquement dans tous les laboratoires d'AMP, quel que soit le statut infectieux du couple.

– En ce qui concerne l'équipement des laboratoires d'AMP, toutes les équipes travaillent sous hotte lors de la réalisation des actes biologiques (manipulation du liquide folliculaire, du sperme, des ovocytes et des embryons). La plupart de ces hottes possèdent un flux horizontal qui est non protecteur du personnel vis-à-vis

Tableau III
Les précautions générales d'hygiène

1. **Lavage et /ou désinfection des mains entre deux activités**
2. **Port de gants changés entre deux activités ou patients**
(manipulation de tubes de prélèvements ou de matériel souillé).
3. **Port de lunettes, masques et surblouses** si les manipulations exposent à un risque de projections ou d'aérosolisation de produit biologique humain
4. **En cas de contact avec du sang ou tout autre liquide biologique**
 - après piqûre : lavage et antiseptie de la plaie
 - après projection sur muqueuse : rinçage abondant à faible débit
5. **Matériel souillé**
 - *piquant/tranchant à usage unique* : à déposer immédiatement après usage, sans manipulation dans un conteneur adapté
 - *réutilisable* : à manipuler avec précautions et doit suivre une procédure d'entretien adéquate avant toute autre utilisation
6. **Les surfaces souillées**
Nettoyer puis désinfecter avec de l'eau de Javel à 12° Chl. fraîchement diluée (ou tout autre désinfectant approprié) les surfaces souillées par des projections ou d'aérosolisation de sang ou tout autre produit d'origine humaine.
7. **Le transport**
Les prélèvements biologiques, linge et matériel souillés doivent être évacués du service dans un emballage étanche fermé

des aérosols générés lors de certaines manipulations. De plus, la présence obligatoire de matériel de microscopie, indispensable au traitement des liquides folliculaires, des ovocytes et des embryons empêche la mise en place d'un écran protecteur vertical. L'utilisation de hotte à flux vertical apparaîtrait alors légitime lors de la prise en charge de couples porteurs d'une quelconque affection virale, mais difficilement concevable en AMP du fait des exigences microscopiques particulières. La création d'une telle hotte spécifique, intégrant le flux horizontal, et l'exigence microscopique par l'intermédiaire d'un système vidéo est actuellement en cours d'élaboration.

– La prise en charge en particulier des couples VIH devrait également nécessiter un circuit parallèle spécifique au sein du laboratoire d'AMP (hotte, incubateur, et cuve d'azote).

CONCLUSION

La mise en place de la trithérapie a largement contribué à augmenter l'espérance et la qualité de vie des patients HIV positifs, générant ainsi une demande de plus en plus forte de la part des couples d'une prise en charge de conception par l'AMP. Après un certain refus de principe en réponse à cette demande, la réflexion engagée depuis bientôt 3 ans sur ce sujet par les professionnels de l'AMP semble s'orienter vers une future validation de la recevabilité des demandes sous couvert d'un protocole de recherche clinique respectant des règles de sécurité sanitaire adaptées. Notre détermination à prendre en charge la demande de ces couples VIH par l'initiation de protocoles collaboratifs nationaux devrait diminuer le sentiment d'injustice qu'ils ressentent face à leur séropositivité.

Bibliographie

1. Alexander S. La chirurgie des trompes. Le point de vue de l'épidémiologiste. *Contracept Fertil Sex* 1992; 20: 257-63.
2. Arrêté du 12 janvier 1999 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques en assistance médicale à la procréation. JO Numéro 50 du 28 Février 1999. Texte paru au JORF/LD page 03061.
3. Audebert JM. Salpingonéostomie cœlioscopique. *Jobgyn* 1993; 1: 399-405.
4. Baccetti B, Benedetto A, Burrini AG, Collodel G, Ceccarini EC, Crisa N, Di Caro A, Estenoz M, Garbuglia AR, Massacesi A, Piomboni P, Renieri T, Solazzo D. HIV particles detected in spermatozoa of patients with AIDS and their transfer into oocyte. *J Cell Biol* 1994; 127: 903-14.
5. Baccetti B, Benedetto A, Burrini AG, Collodel G, Elia C, Piomboni P, Renieri T, Sensini C, Zaccarelli M. HIV particles detected in spermatozoa of patients with AIDS. *J Submicrosc Cytol Pathol* 1991; 23: 339-45.
6. Bagasra O, Farzadegan H, Seshamma T, Oakes JW, Saah A, Pomerantz RJ. Detection of HIV-1 proviral DNA in sperm from HIV-1 infected men. *AIDS* 1994; 12: 1669-74.
7. Brechard N, Galea P, Silvy F, Amram M, Chermann JC. Study of HIV localization in semen. *Contracept Fertil Sex* 1997; 25: 389-91.
8. Canis M, Mage G, Pouly JL et al. Laparoscopic distal tuboplasty: report of 87 cases and a 4-year experience. *Fertil Steril* 1991; 56: 616-21.
9. Chaffkin LM, Nulsen JC, Luciano AA, Metzger DA. A comparative analysis of the cycle fecundity rates associated with combined human menopausal gonadotropin (hMG) and intrauterine insemination (IUI) versus either hMG or IUI alone. *Fertil Steril* 1991, 55, 252-7.
10. Clark RA, Brandon W, Dumestre J, Pindaro C. Clinical manifestations of infection with the human immunodeficiency virus in women in louisiana. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 165-72.
11. Coombs RW, Speck Ce, Hugues JP, Lee W, Sampoleo R, Ross SO, Dragavon J, Peterson G, Hooton TM, Collier AC, Corey L, Koutsky L, Krieger JN. Associated between culturable immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) in semen and HIV-1 RNA levels in semen and bloods: evidence for compartmentalization of HIV-1 between semen and blood. *J Infect Dis* 1998; 177: 320-30.
12. Coutinho RA, Rijddijk AJ, Van Den Hoek JAR, Leentvarr-Kuijpers A. Decreasing incidence of pelvic inflammatory disease in Amsterdam. *Genitourin Med* 1992; 68: 353-5.
13. De Vincenzi I et al. A longitudinal study of human immunodeficiency virus transmission by heterosexual partners. *N Engl J Med* 1994, 331: 341-6.
14. Dlugi A, Reddy S, Salen W et al. Pregnancy rates after operative endoscopic treatment of total (neosalpingostomy) or near total (salpingostomy) distal tubal occlusion. *Fertil Steril* 1994; 62: 913-20.
15. Dondero F, Rossi T, D'Offizi G et al. Semen Analysis in HIV seropositive men and in subjects at high risk of HIV infection. *Hum Reprod* 1996, 11, 765-8.
16. Dubuisson JB, Chapron C, Morice P et al. Laparoscopic salpingostomy: fertility results according to the tubal mucosal appearance. *Hum Reprod* 1994; 9: 334-9.
17. Dubuisson JB, Morice P, Chapron C et al. Salpingostomies per-cœlioscopiques: résultats sur la fertilité, 22es Journées sur la Fertilité et l'Orthogénie, Paris, novembre 1994.
18. Dulioust E, Tachet A, De Almeida M, Finkielstein L, Rivalland S, Salmon D, Sicard D, Rouzioux C, Jouannet P. Detection of HIV-1 in seminal plasma and seminal cells of HIV-1 seropositive men. *J Reprod Immunol* 1998.
19. Dussaix E, Guetard D, Dauguet C, De Almeida M, Auer J, Ellrodt A, Montagnier L, Auroux M. Spermatozoa as potential carriers of HIV. *Res Virol* 1993; 144: 487-95.
20. Eyraud B, Erny R, Vergnet F. Chirurgie tubaire distale par cœlioscopie. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1993; 22: 9-14.
21. Filippini F, Darai E, Benifla JL et coll. Chirurgie de la trompe distale. Analyse critique d'une série de 104 plasties tubaires

DÉSIR DE GROSSESSE DES COUPLES VIH POSITIFS INFERTILES

distales cœliochirurgicales. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1996; 25, 471-8.

22. Frydman R, Salat-Baroux J. Première Journée Nationale de l'Insémination. Décembre 1997.

23. Hoegsberg B, Abulafia O, Sedlis A, Feldman J, Desjalais D, Landesman S, Minkoff H. Sexually transmitted diseases and human immunodeficiency virus infection among women with pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1135-9.

24. Kamenga M, Toure CK, N'Gbichi JM, Kreiss J, St Louis M, De Cock K. Human immunodeficiency virus infection in women with pelvic inflammatory disease in Abidjan, Cote d'Ivoire. In: abstract book: IXth International Conference on AIDS, Berlin, 6-11 juin 1993, vol 1, abstract WS-B07-2, p. 50.

25. Liuzzi G, Chirianni A, Clementi M, Bagnarelli P, Valenza A, Cataldo PT, Piazza M. Analysis of HIV-1 load in blood, semen and saliva: evidence for different viral compartments in a cross-sectional and longitudinal study. *AIDS* 1996; 10: 51-56.

26. Loussert-Ajaka I, Mandelbrot L, Delmas MC, Bastian H., Benifla JL, Farfara I, De Vincenzi I., Matheron S, Simon F, Brun-Vezinet F. HIV-1 detection in cervicovaginal secretions during pregnancy. *AIDS* 1997, 11: 1575-81.

27. Macasaet M, Barbosa C, Brockmann S, Duerr A, Clarke L, Minkoff H. Presentation and course of pelvic inflammatory disease in human immunodeficiency virus infected women in Brooklyn. In: abstract book: IXth International Conference on AIDS, Berlin, 6-11 juin 1993, vol 1, abstract PO-B11-1527, p 390.

28. Mandelbrot L, Heard I, Henrion-Geant E, Henrion R. Natural conception in HIV-negative with infected partners. *Lancet* 1997, 349: 850-1.

29. Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi A, Bongain A, Benifla JL, Delfraissy JF, Blanche S, Mayaux MJ. Perinatal HIV-1 transmission. Interaction between Zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the french perinatal cohort. *JAMA*, 1998, 280, 1: 55-60.

30. Marina S, Marina F, Alcolea R, Exposito R, Huguet J, Nadal J, Verges A. Human immunodeficiency virus type 1-serodiscordant couples can bear healthy children

after undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1998; 70: 35.

30 bis. Marina S, Marina F, Alcolea R, Nadal J, Exposito R, Huguet J. Pregnancy following intracytoplasmique sperm injection from an HIV-1-seropositive man. *Human Reprod*, 1998; 13: 3247-9.

31. Muller CH, Coombs RW, Krieger JN. Effects of clinical stage and immunological status on semen analysis results in human immunodeficiency virus type 1-seropositive men. *Andrologia* 1998; 30: 15-22.

32. Nicoll A, Hutchinson E, Soldan K et al. Survey of human immunodeficiency virus infection among pregnant women in England and Wales 1994, 1990-3.

33. Norman SG, Studd J and Johnson M. HIV infection in women needs early identification to limit complications. *Br Med J* 1990,301, 1231-2.

34. Novy M. Concurrent tuboplasty and assisted reproduction. *Fertil Steril* 1994; 62: 242-5.

35. Nuovo GJ, Becker J, Simsir A, Margiotta M, Khalife G, Shevchuk M. HIV nucleic acids localize to the spermatogonia and their progeny. A study by polymerase chain reaction in situ hybridization. *Am J Pathol* 1994; 144: 1142-48.

36. Olaitan A, Reid W, Mocroft A, McCarthy K, Madge S. Infertility among human immunodeficiency virus-positive women: incidence and treatment dilemmas. *Hum Reprod*, 1996, 11, 12: 2793-6.

37. Padian NS et al. Female to male transmission of human immunodeficiency virus. *JAMA* 1991; 266: 1664-7.

38. Panel P, Benifla JL, Darai E, Renolleau C, Sebban E, Madelenat P. Les infections génitales hautes chez la femme infectée par le VIH: Particularités épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques. *Contracep Fertil Sex*, 1996; 24: 488-494.

39. Parazzini Fabio. The gynaecologists' opinions. *Human Reprod* 1997, 12; 3: 416.

40. Pietro L, Vernazza LT, Troiani L, Flepp ML, Cone R, Shock J, Roth F, Boggian K, Cohen MS, Fiscus SA, Eron JJ. Potent antiretroviral treatment (ART) result in marked suppression of seminal HIV-RNA and-DNA shedding. *Drug Therapy in HIV infection (AIDS)* 1998; OP6-3.

41. Plourde PJ, Pepin J, Agoki E, Ronald AR, Ombette J, Tyndall M, Cheang M, Ndinya-Achola JO, D'Costa LJ, Plummer FA. Human immunodeficiency virus-1 seroconversion in women with genital ulcers. *J Infect Dis* 1994; 170: 313-7.
42. Plummer FA, Chubb H, Simonsen JN, Bosire M, Slaney L, Nagelkerke NJD, Maclean I, Ndinya-Achola JO, Waiyaki P, Brunham RC. Antibodies to opacity proteins correlate with a reduce risk of gonococccal salpingitis. *J Clin Invest* 1994; 93: 1748-55.
43. Quayle AJ, Xu C, Mayer KH, Anderson DJ. T lymphocytes and macrophages, but not motile spermatozoa, are a significant source of human immunodeficiency virus in semen. *J Infect dis* 1997; 176: 960-8.
44. Rizk ans Reeves S Dill. Infertility among HIV-positive women. Counselling HIV patients pursuing infertility investigation and treatment. *Hum Reprod* 1997; 12, 3: 415-6.
45. Royce RA, Sena A, Cates W, Cohen MS. Sexual transmission of HIV. *N Engl J Med* 1997, 336: 1072-8.
46. Safrin S, Dattel BJ, Hauer L, Sweet RL. Seroprevalence and epidemiologic correlates of human immunodeficiency virus infection in women with acute pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 666-70.
47. Saracco A, Musiccio M, Nicolosi A, Costigliola P, Angarano G, Lazzarin A. Italian Partner Study. Man to woman sexual transmission of HIV: a prospective study of 343 steady partners of infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6: 497-502.
48. Scemama H, Salat-Baroux J, Antoine JM, Saada H. Intérêt de l'hyperstimulation contrôlée dans les inséminations intra-utérines. *Contracep Fertil Sex* 1995, 23, 37-44.
49. Scofield VL, Rao B, Broder S, Kennedy C, Wallace M, Graham B, Poesz BJ. HIV interaction with sperm. *AIDS* 1994; 8: 1733-36.
50. Selwyn PA and Antoniello P. Reproductive decision-making among women with HIV infection. In Johnson, MA and Joshnstone, FD (eds) 1993, HIV Infection in Women. Churchill livingstone, Edinburgh, UK.
51. Semprini AE, Fiore S, Pardi G. Reproductive counselling for HIV - discordant couples. *Lancet* 1997; 349: 1401-2.
52. Serhal PF, Katz M, Little V, Woronowski H. Unexplained infertility: the value of Pergonal superovulation combined with intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1998; 49, 602-6.
53. Smith JR, Forster GE, Kitchen VS et al. Infertility management in HIV positive couples: a dilemma. *Br Med J* 1990 a; 302: 1447-50.
54. Smith JR, Reginald, PW and Forster SM. Sex and conception: a dilemma. *Lancet* 1990 b: 335-59.
55. Sperling RS, Friedman F, Joyner M, Brodman M, Dottino P. Seroprevalence of human immunodeficiency virus in women admitted to the hospital with pelvic inflammatory disease. *J Reprod Med* 1991; 36: 122-4.
56. Stewart GJ, Tyler JPP, Cunningham AL, Barr JA, Driscoll GL, Gold J, Lamont BJ. Transmission of human T-cell lymphotropic virus type III (HTLV-III) by artificial insemination by donor. *Lancet* 1985; 581-85.
57. Tan SL, Royston P, Campbell S et al. Cumulative conception and livebirth rates after in vitro fertilization. *Lancet* 1992; 339: 1390-4.
58. Taylor S, Back DJ, Workman J, Halifax K, Choudhury B, Dediccoat M, Drake SM, White DJ, Beards G, Cane P, Pillay D. Poor penetration of protease inhibitors into semen may impair antiviral activity. *Drug Therapy in HIV infection (AIDS)* 1998: P 38.
59. Tur R, Veiga A, Busquets A, Coll O, Corolleu B, Vinas LI et al. Insemination with precessed sperm samples from serodiscordant couples for HIV-1. *ESHRE 15th annual meeting Tours P-133, Human Reprod.* 1999; 14: 208.
60. Vernazza PL, Gilliam BL, Dyer J, Fiscus SA, Eron JJ, Franck AC, Cohen MS. Quantification of HIV in semen: correlation with antiviral treatment and immune status. *AIDS* 1997 a; 11: 987-93.
61. Vernazza PL, Gilliam BL, Flepp M, Dyer J, Franck AC, Fiscus SA, Cohen MS, Eron JJ. Effect of antiviral treatment on the shedding of HIV-1 in semen. *AIDS* 1997b; 11: 1249-54.
62. Zagury D, Bernard J, Leibowitch J, Groopman JE, Feldman M, Gallo RC. HTLV-III in cells cultured from semen of two patients with AIDS. *Science* 1984; 223: 449-51.