

ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION ET INFECTIONS VIRALES

MEDICALLY ASSISTED REPRODUCTION AND VIRAL INFECTIONS

N. CHAKROUN ¹, N. BEN ARAB ², M. TMAR ¹, A. SELLAMI ¹, M. BEN JEMAA ², T. REBAI ¹, L. KESKES ¹.

1- Laboratoire d'Histologie-Embryologie Biologie de la Reproduction, Faculté de Médecine de Sfax

2- Service des Maladies Infectieuses, CHU Hédi Chaker, Sfax.

RESUME :

Les couples sérodifférents pour le VIH ne peuvent pas concevoir sans risque de contamination du partenaire non infecté et sont donc demandeurs d'une prise en charge en assistance médicale à la procréation (AMP) afin de réduire ce risque de contamination intra conjugal. Actuellement, la prise en charge des patients infectés par un virus pose essentiellement un problème de la maîtrise du risque nosocomial à l'occasion des AMP motivées par l'infertilité du couple.

Dans cette revue de la littérature, nous rapportons les aspects épidémiologiques des infections à VIH, à VHB et à VHC ainsi que les résultats et les recommandations internationales relatifs à la prise en charge en AMP des couples à risque viral.

MOTS CLES : Infections virales – VHB – VHC – VIH – Assistance médicale à la procréation

SUMMARY :

During the past ten years Assisted Reproduction has been facing a new demand from patients requiring ART (Assisted Reproductive Techniques): couples at risk of partner to partner, and mother to child transmission of viral infections, mainly Human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV).

The desire to have children is not easy to realize for serodiscordant couples, if we consider that, in order to avoid HIV virus transmission, it is necessary to use the condom in vaginal contacts. On the other hand infertile discordant HCV couples need to be included in protocols of controlled assisted reproduction procedures to avoid any risk of HCV transmission to the partner. In this paper, we review current literature about assisted reproductive techniques (ART) recommendations and results in the context of Human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV).

KEY- WORDS : Viral infections – HBV – HCV – HIV – Medically assisted reproduction

I- INTRODUCTON :

Les techniques d'assistance médicale à la procréation "AMP", basées essentiellement sur l'insémination intra-utérine [IIU], la fécondation in vitro "FIV" et la fécondation assistée par micromanipulation des gamètes (Intra Cytoplasmic Sperm Injection ou "ICSI"), ont pour objet de court-circuiter une ou plusieurs étapes du processus naturel de la procréation et de permettre de pallier à une situation où la fécondation naturelle est quasi impossible. Néanmoins, ces techniques d'AMP ne sont pas dénuées de risques, liés essentiellement aux possibilités de transmission d'agents pathogènes, comme les virus de l'hépatite B (VHB) et C (VHC) et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [1]. En effet, en cas de prise en charge en AMP de couples sérodifférents, il y a un risque de transmission intra couple et un risque viral nosocomial. De ce fait, ces couples à risque viral se voyaient refuser l'accès en AMP. Mais ces dernières années, l'aide à la procréation des

couples à risque viral s'est développée et les protocoles de prise en charge ont été mis au point assurant la sécurité maximale pour le couple, l'enfant à naître et l'entourage [2]. Dans cet article, nous décrivons les aspects épidémiologiques des infections à VIH, à VHB et à VHC ainsi que les recommandations internationales relatives à la prise en charge en AMP des couples à risque viral.

II- LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

1- Le virus de l'immunodéficience humaine [VIH] :

Le VIH est un rétrovirus qui possède une enveloppe glucoprotéique et une transcriptase inverse. Son génome s'intègre dans celui de la cellule hôte après rétro transcription. L'infection par le VIH affecte environ 33,2 millions de personnes dans le monde. La majorité des personnes infectées sont en âge de procréation (15 – 45 ans). A partir de 1996, les thérapies anti-rétrovirales ont bouleversé le pronostic vital et amélioré la qualité

de vie de ces patients [3]. Une des conséquences de cette évolution est la naissance du désir de paternité chez eux. Mais, les sujets infectés par le VIH ne peuvent pas concevoir naturellement car leurs rapports sexuels doivent systématiquement être protégés. Les trois modes de transmission du VIH sont la transmission sanguine, sexuelle et materno-foetale, dans la mesure où le sang, le sperme et les sécrétions cervico-vaginales sont les trois liquides biologiques contenant le virus en quantité importante. Toutefois, la transmission sexuelle est le mode de contamination de loin le plus fréquent. Un facteur déterminant du risque infectieux est la charge virale du produit biologique contaminant. Celle-ci est corrélée au stade de la maladie VIH chez le sujet contaminant.

1-1- Risque de transmission si le père est infecté :

Dans le sperme, le VIH est présent sous forme de particules virales libres et sous forme de virus intégré à l'ADN cellulaire des leucocytes et des macrophages [4]. Mais il ne pénètre pas dans les spermatozoïdes et ne s'y multiplie pas. La charge virale dans le sperme est variable, pouvant être comprise entre 50 et 10^7 copies/ml [4]. Le traitement antirétroviral peut entraîner une diminution de celle-ci. Cependant, de l'ARN VIH ou de l'ADN pro viral est retrouvé de façon persistante dans le sperme d'environ 5 % des hommes traités présentant une charge virale sanguine indétectable [5]. De ce fait, les essais de procréation par des rapports non protégés ciblés en période ovulatoire doivent être formellement déconseillés. Chez les hommes infectés, l'AMP avec utilisation de spermatozoïdes lavés constitue une nouvelle alternative qui permet une réduction très importante du risque dans les protocoles de recherche et de prise en charge de routine en Europe [2,3]. Même si l'expérience de ces centres n'est que de quelques années, les résultats publiés sont très satisfaisants quand l'homme est contaminé par le VIH [6,7]. Dans la majorité des séries publiées, aucune contamination de la partenaire ou de l'enfant n'est à déplorer après AMP.

1-2- Risque de transmission si la mère est infectée :

En procréation naturelle, la transmission du VIH de la mère à l'enfant peut survenir in utero, dans les semaines précédant l'accouchement, au moment de l'accouchement (50 %) et en périnatal en rapport avec l'allaitement (33 %). En l'absence de traitement, le taux de transmission materno-foetale du VIH 1 est de 15 à 20 % en Europe contre 15 à 45 % en Afrique [8]. Il ressort des études à grande échelle que le risque de transmission mère-enfant est avant tout lié à la charge virale plasmatique

maternelle. Ce risque est sensiblement réduit mais non nul lorsque la charge virale est inférieure à 500 copies/ml grâce au traitement anti-rétroviral [9]. Dans le cadre d'AMP, les résultats sont moins bons lorsque la femme est infectée par le VIH, tout en restant encourageants. Le risque de contamination de l'enfant ne semble pas être différent que celui en procréation naturelle mais il n'y a pas de risque de contamination de l'homme.

2- Le virus de l'hépatite C (VHC) :

Le virus de l'hépatite C appartient à la famille de *Flaviviridae*. La prévalence mondiale de l'hépatite C chronique est estimée à 3 % [10]. Le VHC est responsable d'hépatites aiguës qui évoluent dans 60 à 80 % des cas vers les formes chroniques associées, dans environ 20 % des cas, à la survenue de cirrhose. Il se transmet essentiellement par voie sanguine (transfusion sanguine et de produits dérivés du sang, toxicomanie intraveineuse...) et/ou par voie nosocomiale. La transmission sexuelle est possible mais très rare [11, 12]. Ainsi, l'usage des préservatifs dans les couples stables n'est pas justifié [13, 14]. La transmission sexuelle du VHC dépendrait de la durée des contacts sexuels et du degré de réplication du virus chez le sujet infecté [15]. Une sérologie VHC positive incite alors à rechercher l'ARN afin de différencier les hépatites guéries des hépatites chroniques pour lesquelles une prise en charge spécifique doit être proposée. Contrairement à l'hépatite B, il n'existe à ce jour aucun vaccin contre l'hépatite C. Pour les couples infectés par le VHC, l'AMP n'est mise en œuvre que dans le cadre du traitement de l'infertilité.

2-1- Risque de transmission si le père est infecté :

La présence du VHC dans le sperme demeure controversée [16, 17]. Le risque de transmission du VHC à la mère à partir d'un père infecté paraît faible. Cependant, malgré ce faible risque, une validation virologique de son sperme est exigée avant son utilisation en AMP. Le VHC ne possède pas d'activité transcriptase inverse permettant l'intégration de l'ARN viral dans les cellules infectées. La transmission d'une information génétique virale du père à l'enfant paraît donc improbable. La plupart des séries publiées rapportent l'obtention de grossesses pour les patients infertiles infectés par le VHC sans séroconversion de la mère ou de l'enfant.

2-2- Risque de transmission si la mère est infectée :

Le risque de transmission verticale du VHC a été bien étudié dans la littérature [18,19]. Il dépend de

la charge virale chez la mère. En effet, ce risque est pratiquement nul en l'absence de virémie maternelle et il est de l'ordre de 3 à 8 % en cas de virémie élevée [18,19]. Il est encore plus élevé, de l'ordre de 20 %, en cas de coinfection par le VIH [20].

3-Le virus de l'hépatite B (VHB) :

Le VHB est un prototype de la famille des *Hepadnaviridae*. Malgré le développement d'une vaccination efficace qui a considérablement réduit le risque d'apparition de nouveaux cas, le VHB est toujours responsable d'un nombre élevé d'infections. On estime en effet à 350 millions le nombre total de porteurs chroniques du virus dans le monde. Le risque d'évolution de l'hépatite virale B vers la chronicité semble dépendre de l'état immunitaire et de l'origine géographique. Ce risque est d'autant plus élevé que les sujets ont été contaminés tôt dans la vie. Si l'évolution chronique ne touche que 10 % des adultes infectés, elle est la règle pour les nouveaux nés (70 à 95 %) [21]. Le VHB se transmet par contact avec les liquides organiques infectés comme le sang, le sperme, les sécrétions vaginales ou la salive. Ainsi, 4 modes de transmission sont actuellement connus : la transmission sexuelle, parentérale, horizontale par contact interindividuel et verticale de la mère à l'enfant.

3-1- Risque de transmission si le père est infecté :

Le VHB est présent à des concentrations très élevées dans les liquides physiologiques en particulier dans le sperme [22]. La possibilité de transmission du VHB par le sperme est bien établie. Des cas de transmission du VHB après préparation du sperme au cours des inséminations artificielles ont été rapportés [23]. Dans la mesure où la mère est vaccinée contre le VHB, l'AMP peut se faire sans risque pour elle et par conséquent pour l'enfant. Cependant, une équipe chinoise avait décrit 8 cas de transmission du VHB du père au fœtus via des cellules spermatiques contaminées (intégration de l'ADN du VHB dans le chromosome des spermatozoïdes) sans contamination de la femme [24].

3-2- Risque de transmission si la mère est infectée :

Le risque de transmission du VHB à l'enfant varie selon l'état de réplication chez la mère. Il est de l'ordre de 90 % lorsqu'il existe une réplication importante chez la mère alors qu'il ne dépasse pas 10 % chez les femmes chez lesquelles l'ADN viral n'est pas détecté. La transmission du VHB de la

mère à l'enfant se fait essentiellement au moment de l'accouchement en cas de portage chronique ou au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse en cas d'hépatite B aigue.

4- Le risque de contamination au laboratoire :

La prise en charge en AMP d'hommes ou de femmes infectés par le VIH, le VHB ou le VHC expose à un risque nosocomial lié à la présence de ces virus dans le sperme ainsi que dans les liquides de ponctions folliculaires. La détection de ces virus dans les liquides folliculaires est expliquée par le caractère invasif de la ponction source d'un contact des ovocytes avec le sang infecté. Ainsi, la manipulation au laboratoire de ces liquides biologiques (sperme et liquides folliculaires) pourrait être source de contamination du personnel ou des gamètes et des embryons de couples non infectés. La contamination des gamètes ou des embryons des couples non infectés mais traités en même temps et dans le même laboratoire que les couples infectés peut survenir au niveau des paillasse, au niveau des incubateurs ou lors de la conservation dans l'azote liquide.

III- LES RECOMMANDATIONS RELATIVES A LA PRISE EN CHARGE DES COUPLES À RISQUE VIRAL EN AMP :

Chez les couples à risque viral, le recours à l'AMP peut être justifié dans différentes situations. Ainsi, le recours à l'AMP doit être systématique chez les couples sérodifférents fertiles ou non où l'homme est infecté par le VIH. Quand c'est la femme qui est infectée par le VIH, l'AMP n'est indiquée qu'en cas d'infertilité. Concernant l'infection par le VHB et le VHC, le recours à l'AMP n'est justifié que chez les couples infertiles. La prise en charge en AMP des couples à risque viral doit être multidisciplinaire associant des biologistes de la reproduction, des infectiologues, des virologues et des gynécologues obstétriciens.

1- Recommandations concernant la maîtrise du risque de transmission intra couple et verticale :

1-1- Cas de couples sérodifférents pour le VIH :

Selon la loi française [2], le seul critère requis pour la prise en charge des couples séropositifs pour le VIH est le critère immunologique avec un taux de CD4 supérieur à 200/mm³ vérifié à deux reprises, dans les 4 mois précédant la demande et au moment de l'inclusion dans le programme d'AMP. Chez un sujet traité, le taux d'ARN plasmatique doit être stable dans les 4 mois précédant la

demande et au moment de l'inclusion. Le suivi sera trimestriel tout au long du programme d'AMP.

1-1-1- Cas de couples dont l'homme est infecté :

Avant inclusion en AMP, la recherche d'ARN VIH doit obligatoirement être effectuée dans le liquide séminal. Si celui-ci contient plus de 10 000 copies/ml, le couple ne pourra pas être pris en charge en AMP tant que cette situation persiste. Dans le cas inverse (charge virale inférieure à 10 000 copies/ml), un traitement du sperme est préconisé, basé sur l'emploi de deux techniques successives de sélection des spermatozoïdes, la sélection sur gradient de densité puis la sélection par migration ascendante. Enfin, l'absence de détection de l'ARN VIH dans les culots de spermatozoïdes sélectionnés doit toujours être vérifiée par les techniques les plus sensibles. Le choix de la technique d'AMP dépend également de la charge virale initiale dans le liquide séminal. En effet, si celle-ci est inférieure à 1000 copies/ml, toutes les techniques d'AMP peuvent être utilisées (IIU, FIV ou ICSI). Par contre, si celle-ci est comprise entre 1000 et 10 000 copies/ml, il est recommandé de recourir à une ICSI. Une fois l'AMP est décidée, la négativité de la sérologie et de la charge virale de la femme doit être vérifiée dans les 15 jours précédant chaque tentative d'AMP puis 2 à 3 semaines, 3 mois et 6 mois après chaque tentative et au moment de l'accouchement.

1-1-2- Cas du couple dont la femme est infectée :

Chez les femmes fertiles infectées par le VIH, l'auto insémination en période ovulatoire est préconisée. Elle est pratiquée par le couple lui-même sans le secours du corps médical. L'échographie ou les tests d'ovulation leur permettent de cibler la période adéquate. Cependant, le recours à l'AMP sera justifié en cas d'échec de l'auto insémination ou d'infertilité avérée. La prévention de la transmission materno-fœtale est la même en procréation naturelle qu'en cas d'AMP.

1-2- Cas de couples infectés par le VHC :

Pour la prise en charge en AMP de couples dont l'homme est infecté par le VHC, il est recommandé de rechercher le VHC dans le liquide séminal. Si cette recherche est négative, aucune nouvelle analyse virologique n'est pratiquée. Par contre, si elle est positive, une nouvelle analyse est effectuée sur les spermatozoïdes obtenus après préparation du sperme selon la même procédure décrite en cas de contamination par le HIV. Dans le cas où cette fraction obtenue après préparation s'avère positive, le couple ne peut pas être pris en charge en AMP.

Etant donné que le risque de transmission verticale du VHC est faible, aucune mesure n'est préconisée dans la prise en charge en AMP de femmes infectées par ce virus. Toutefois, les couples doivent être informés de ce risque.

1-3- Cas de couples infectés par le VHB :

Quand c'est l'homme qui est infecté par le VHB, la grande contagiosité du sperme impose la vaccination systématique de la partenaire avec vérification de la protection vaccinale avant la prise en charge en AMP. Cependant, le lavage du sperme suivi de validation virologique et de congélation n'est pas nécessaire.

Lorsque c'est la femme qui est porteuse d'Ag HBs, le risque de contamination du nouveau né doit être prévenu par l'administration dans les six heures suivant la naissance de gammaglobulines spécifiques anti-HBs associées à une vaccination contre le VHB.

2- Recommandations concernant la maîtrise du risque nosocomial :

Le risque nosocomial, lié à la manipulation au laboratoire de liquides biologiques infectés (sperme, liquides folliculaires, sang), est double : risque de transmission du virus du patient au soignant ou de patient à patient. Ce risque est d'autant plus faible que les règles universelles de sécurité sanitaire sont respectées et quand un circuit viral est établi [25,26]. Ainsi, le personnel du laboratoire d'AMP à risque viral doit être averti du risque infectieux afin de respecter les précautions universelles lors de la manipulation de ces liquides biologiques. D'autre part, un laboratoire d'AMP à risque viral doit être organisé avec dissociation dans le temps sur une période de l'année ou dissociation dans l'espace ; c'est-à-dire préserver une salle opératoire et un laboratoire pour l'activité à risque viral dont les circuits des malades et du personnel ne se croisent pas avec ceux d'une activité normale. L'acquisition d'équipements spécifiques pour la prise en charge en AMP de couples à risque viral dont une hotte à flux laminaire vertical classe II doit également être nécessaire pour l'obtention d'un agrément pour cette activité. Ce matériel va assurer le maximum de sécurité pour le personnel médical et paramédical. Par ailleurs, la congélation des gamètes et des embryons des couples infectés par le VIH et/ou le VHB et/ou le VHC doit être effectuée dans des paillettes dites de haute sécurité. Ces dernières doivent être stockées dans des containers différents et spécifiques pour chaque virus pour minimiser le risque de

contamination des produits biologiques par d'autres virus.

IV- CONCLUSION :

L'AMP aide les couples à risque viral à diminuer le risque de transmission intra couple et verticale mais elle expose le personnel soignant et les autres couples aux risques nosocomiaux. La connaissance des caractéristiques des virus, le respect des précautions universelles et la performance des pratiques devraient diminuer ces risques. La prise en charge en AMP des couples à risque viral doit répondre à des critères réglementaires spécifiques pour chaque virus. Enfin, cette prise en charge doit être multidisciplinaire.

REFERENCES

- 1) Englert Y, Lesage B, Van Vooren JP, Liesnard C, Place I, Vannin AS, Emilliani S, Delbaere A. Medically assisted reproduction in the presence of chronic viral diseases. *Hum Reprod Update* 2004;10:149-62.
- 2) Sifer C, Cassuto G, Poncelet C, Naouri M, Neuraz A, Alvarez S, Bouret D, Devaux A, Madelenat P, Feldmann G, Bénifla JL. Risks in medically-assisted procreation in case of positivity for HIV, hepatitis C virus or hepatitis B virus. The French law at the end of 2001] *Gynecol Obstet Fertil* 2003;31:410-21.
- 3) Englert Y, Van Vooren JP, Place I, Liesnard C, Laruelle C, Delbaere A. ART in HIV-infected couples: has the time come for a change of attitude? *Hum Reprod* 2001 ;16:1309-15.
- 4) Tachet A, Dulioust E, Salmon D, et al. Detection and quantification of HIV-1 in semen: identification of a subpopulation of men at high potential risk of viral sexual transmission. *AIDS* 1999;13:823-31.
- 5) Leruez-Ville M, Dulioust E, Costabliola D, et al. Decrease in HIV-1 seminal shedding in men receiving highly active antiretroviral therapy : an 18 month longitudinal study (ANRS EP 012). *AIDS* 2002;16:486-8.
- 6) Ohl J, Partisani M. Désir d'enfant et infections virales : hépatites C et B et virus de l'immunodéficience humaine. *Gynecol Obstet Fertil* 2007;35: 1035-8.
- 7) Bujan L, Pasquier C, Labeyrie E, et al. Insemination with isolated and virologically tested spermatozoa is a safe way for human immunodeficiency type 1 virus-serodiscordant couples with an infected male partner to have a child. *Fertil Steril* 2004; 82: 857-62.
- 8) The Working group on mother-to-child transmission of HIV. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America and Europe: results from 13 perinatal studies. *J Acquir Immun Defic Syndr* 1995;8:506-10.
- 9) Rogero MF, Schaffer N. Reducing the risk of maternal-infant transmission of HIV by attacking the virus. *N Engl J Med* 1999;341:441-2.
- 10) Pellicano R, Mladenova I, Dimitrova SM, Bruno CM, Sciacca C, Rizzetto M. The epidemiology of hepatitis C virus infection. An update for clinicians. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2004;50:1-7. Review
- 11) Ghosn J, Leruez-Ville M, Chaix ML. Transmission sexuelle du VHC. *Presse Med* 2005;34:1034-8.
- 12) Hallam NF, et al. Low risk of sexual transmission of hepatitis C. *J Med Virol* 1993;40: 251-3.
- 13) Pawlotsky JM. Assisted reproduction and viral hepatitis: the virologist's viewpoint *Contracept Fertil Sex* 1997;25:530-3.
- 14) Poynard T, Yuen MF, Ratzu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet* 2003;362: 2095-100.
- 15) Delaporte E, Dazza MC, Larouzé B. Epidémiologie du virus de l'hépatite C. *Med Mal Infect* 1995 ;25 :1084-8.
- 16) Abou-Setta AM. Transmission risk of hepatitis C virus via semen during assisted reproduction: how real is it? *Hum Reprod* 2004;19: 2711-7.
- 17) Debono E, Halfon P, Bourliere M, Gerolami-Santandrea V, Gastaldi M, Castellani P, Cartouzou G, Botta-Fridlund D, Cau P, Gauthier A. Absence of hepatitis C genome in semen of infected men by polymerase chain reaction, branched DNA and in situ hybridization. *Liver* 2000;20: 257-61.
- 18) Fischler B, Lindh G, Lindgren S, Forsgren M, Von Sydow M, Sangfelt P, Alaeus A, Harland L, Enockson E, Nemeth A. Vertical transmission of hepatitis C virus infection. *Scand J Infect Dis* 1996; 28: 553-6.
- 19) Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. The Vertical Transmission of Hepatitis C Virus Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 744-50.
- 20) Pappalardo BL. Influence of maternal human immunodeficiency virus [HIV] co-infection on vertical transmission of hepatitis C virus (HCV): a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2003; 32: 727-34.
- 21) Hamdani-Belghiti S, Bouazzaou NL. Transmission mère-enfant du virus de l'hépatite B. Etat du problème et prévention. *Arch Pediatr* 2000 ;7 :879-82.
- 22) Davison F, Alexander GJ, Trowbridge R, Fagan EA, Williams R. Detection of hepatitis B virus DNA in spermatozoa, urine, saliva and leucocytes, of chronic HBs Ag carriers. A lack of relationship with serum markers of replication. *J Hepatol* 1987;4:37-44.
- 23) Berry WR, Gottesfeld RL, Alter HJ, Vierling JM. Transmission of hepatitis B virus by artificial insemination. *JAMA* 1987;257[8]:1079-81.
- 24) Wang S, Peng G, Li M, Xiao H, Jiang P, Zeng N, Wang Z. Identification of hepatitis B virus vertical transmission from father to fetus by direct sequencing. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003;34:106-13.
- 25) Weiss SH, Goedert JJ, et al. Risk of human immunodeficiency virus (HIV-1) infection among laboratory workers. *Science* 1988; 239:68-71.
- 26) Blank S, Simonds RJ, Weisfuse I, Rudnick J, Chiasson MA, Thomas P. Possible nosocomial transmission of HIV. *Lancet* 1994; 344: 512-4.