

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

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

—
**Tome XXX
publié le 29.11.2006**



*TRENTIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2006*

Aide médicale à la procréation chez les personnes infectées par le VIH: quoi de neuf depuis l'arrêté de 2001 ?

J. GUIBERT *
(Paris)

INTRODUCTION

Depuis dix ans, les progrès des traitements anti-rétroviraux et la réduction du risque de transmission materno-fœtale du VIH ont permis aux personnes infectées par le VIH d'aspirer à fonder une famille et d'exprimer le désir d'avoir un enfant. Dans l'enquête VESPA (ANRS EN12 VESPA), 33% des femmes et 20% des hommes hétérosexuels disaient avoir un projet d'enfant. Cette aspiration semble légitime mais pose des questions spécifiques, liées au pronostic de l'infection par le VIH et d'éventuelles co-infections, aux indications thérapeutiques et au choix des traitements, aux modalités de la conception.

Un objectif important est d'éviter que des couples cessent de protéger leurs rapports sexuels dans le but de concevoir un enfant. Dans tous les cas, les couples doivent recevoir des informations et conseils adaptés à leur situation. Lorsque cela est nécessaire, une prise en charge plus spécialisée peut être proposée, notamment lorsqu'une

* Unité de Médecine de la Reproduction – Service de Gynécologie-Obstétrique II – Hôpital Cochin – Paris, France

infertilité est découverte, ce qui n'est pas rare dans ce contexte d'infection sexuellement transmise.

Aider ces couples va, selon leur situation, du simple conseil péri-conceptionnel au recours aux techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP), autorisées en France par l'arrêté du 10 mai 2001. Celui-ci a modifié, pour ce qui concerne les couples dont l'un est infecté par le VIH, le décret de janvier 1999 relatif aux bonnes pratiques cliniques en AMP.

Cette prise en charge requiert un contact permanent entre l'équipe spécialisée d'AMP et les médecins VIH référents, les virologues, les obstétriciens qui suivront la grossesse, les pédiatres qui suivront l'enfant, afin que les messages délivrés aux patients soient clairs et que le contrôle de l'infection soit toujours pris en considération dans le projet de procréation. Une écoute psychologique et sociale attentive est essentielle car le projet d'être parent et la naissance d'un enfant bouleversent souvent les représentations autour desquelles le couple s'est construit du fait de l'infection.

Depuis 2001, une dizaine d'équipes françaises proposent une aide médicale à la procréation chez les couples confrontés à un contexte d'infection virale par le VIH associée à d'éventuelles co-infections. La demande d'environ un millier de couples a été reçue et 300 enfants sont nés après AMP. Il n'a été signalé aucune contamination de femme séronégative ni d'enfant à la naissance.

L'expérience de ces équipes a permis d'identifier des étapes clefs de cette prise en charge et de proposer des recommandations à propos de la demande d'enfant chez un tel couple. Celles-ci ont été publiées récemment au sein du chapitre « Procréation » du Rapport sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH sous la direction du Professeur Yéni [1].

Deux étapes sont maintenant bien identifiées: le conseil pré-conceptionnel et l'aide à la procréation.

CONSEIL PRÉ-CONCEPTIONNEL

- Lorsque la femme est infectée par le VIH

L'éventualité d'une grossesse à venir peut ne pas être toujours explicite. Elle doit être prise en compte chez toute femme en âge de procréer, et un éventuel désir d'enfant doit être abordé précocement, sans le décourager ni l'inciter.

L'évaluation initiale doit tenir compte de la situation de l'infection à VIH (état clinique et immuno-virologique actuel, antécédents, nadir des CD4 et évolution), les traitements anti-rétroviraux actuels et l'anamnèse thérapeutique, les éventuelles co-infections par le VHC et le VHB (explorées par une évaluation invasive ou non de la maladie du foie), la situation de couple (connaissance de la séropositivité par le conjoint, statut sérologique du partenaire).

Le contexte de fertilité doit être évalué à l'interrogatoire (antécédents de grossesse, notion de stérilité du couple, âge de la femme).

Le praticien doit informer le plus complètement possible le couple sur les risques particuliers :

- la grossesse n'est pas un facteur aggravant l'évolution de l'infection par le VIH ;
- le risque principal est la transmission mère-enfant (TME) ;
- les moyens de prévention sont efficaces, notamment les traitements anti-rétroviraux qui sont indispensables ;
- ces traitements comportent des risques d'effets indésirables pour la mère et son enfant, nécessitant un suivi régulier ;
- l'observance thérapeutique est d'une particulière importance pour réduire le risque de TME ;
- le suivi régulier de la mère tout au long de la grossesse, ainsi que de son enfant pendant les premiers mois de vie, est nécessaire pour prévenir la transmission à l'enfant, savoir si l'enfant est infecté ou non et surveiller l'éventuelle toxicité des anti-rétroviraux.

Chez une femme non traitée désirant avoir un enfant, soit le traitement est indiqué pour la femme elle-même et on choisira autant que faire se peut les molécules les plus compatibles avec une grossesse en s'assurant de leur tolérance et de leur efficacité avant de débiter la grossesse, soit le traitement n'est pas indiqué et il ne sera instauré qu'à visée prophylactique en cours de grossesse.

Chez la femme traitée, le traitement est maintenu s'il est efficace, bien toléré et compatible avec la grossesse. Si le traitement ne permet pas un contrôle virologique optimal ou une bonne stabilité immunitaire (charge virale non contrôlée ou $CD4 < 200$), il faut évaluer les causes de l'échec (observance, résistances, interactions, etc.) et adapter le traitement avant toute aide à la conception. De même, si le traitement comporte des molécules déconseillées pendant la grossesse, on le remplacera avant toute aide à la conception par un traitement compatible, sans compromettre son efficacité, en fonction des antécédents et du profil de résistance.

Comme pour toute femme, l'expression d'un désir d'enfant est l'occasion de vacciner contre la rubéole (en l'absence de déficit immunitaire marqué) si la sérologie est négative, de proposer la vaccination de l'hépatite B aux femmes séronégatives pour le VHB, de prescrire une supplémentation en acide folique (0,4 mg/jour à débiter au moins deux mois avant la conception et à poursuivre jusqu'au 2e mois de grossesse), d'encourager l'arrêt des pratiques addictives, ainsi que de dépister et traiter les éventuelles pathologies cervicales (frottis, éventuellement colposcopie).

Dans certains cas, la situation est préoccupante et rend une grossesse inopportune : maladie aiguë, infection opportuniste, échec virologique sans perspective à court terme de bénéficier d'un traitement capable de rendre indétectable la charge virale, impossibilité de modifier un traitement antirétroviral comportant des molécules contre-indiquées pendant la grossesse, situation sociale critique (absence de logement et de ressources), alcoolisme ou usage actif de drogue. L'avis du médecin pourra d'autant mieux être entendu qu'il proposera simultanément un accompagnement pour tenter de résoudre ou au moins améliorer les problèmes rencontrés par la femme et permettre ainsi d'espérer concevoir un enfant dans de meilleures conditions.

- Lorsque l'homme est infecté par le VIH

Accompagner le projet d'enfant du couple doit permettre de maintenir la prévention de la contamination virale au sein du couple. Il faut encourager par ailleurs une bonne qualité de suivi de l'infection et d'observance du traitement.

Le couple doit être rassuré sur le fait qu'il n'existe pas de transmission verticale père-enfant du VIH et que les traitements anti-rétroviraux du VIH n'ont pas de retentissement connu sur la descendance.

- Co-infections par les virus des hépatites

Souvent la co-infection est négligée car l'infection à VIH emplit et domine le suivi médical de l'homme ou de la femme infectés. Son impact éventuel sur le projet d'enfant est souvent refoulé, notamment si l'infection à VIH est bien contrôlée.

L'information du couple doit porter sur les risques de transmission des virus dans le couple et de la mère à l'enfant, ainsi que des toxicités médicamenteuses, notamment avec la ribavirine.

Lorsqu'il existe une co-infection par le VHB, il faut vérifier l'immunisation du partenaire vis-à-vis du VHB et encourager sa vaccination le cas échéant, et ce même si le couple a des rapports protégés du fait de l'infection par le VIH. Elle est indispensable chez la

femme non immunisée pour entreprendre une aide médicale à la procréation si l'homme est co-infecté.

- **Chez la femme**

Infection par le VHC :

La ribavirine est strictement contre-indiquée en cas de grossesse. Un délai de 4 mois après la fin du traitement est recommandé avant la conception [2].

Vu qu'il existe un traitement potentiellement curatif et que la femme risque de transmettre le virus à l'enfant, il faut traiter la femme préalablement à la grossesse en fonction du degré de fibrose, des chances d'éradiquer ce virus selon son génotype et des conséquences du report de la grossesse sur la fécondité de la femme, car la grossesse sera repoussée de 16 mois environ (1 an de traitement puis 4 mois après ribavirine).

Infection par le VHB :

Le choix du traitement de l'infection à VIH des femmes co-infectées doit être discuté avec les hépatologues, selon l'existence d'une indication à traiter ou pas le VHB et des risques en cas de grossesse de l'adéfovir (contre-indiqué), et du ténofovir (déconseillé). La séro-vaccination de l'enfant à la naissance est impérative.

- **Chez l'homme**

Il n'y a pas de transmission directe père-enfant pour le VHC, la question étant plus discutée pour le VHB.

La ribavirine doit être arrêtée 7 mois avant la conception du fait de sa génotoxicité [2]. Si le traitement ne peut être différé, il est possible de réaliser une congélation du sperme avant traitement.

Que ce soit la femme ou l'homme qui est traité, la survenue d'une grossesse sous ribavirine doit conduire à une réflexion au cas par cas et non à une interruption médicale de grossesse systématique, les données humaines étant rassurantes.

AIDE À LA PROCRÉATION

- *L'auto-insémination*

L'intérêt de l'auto-insémination est clair lorsque le compagnon est séronégatif pour le VIH. Elle permet d'éviter tout risque de transmission virale de la femme à l'homme. Elle n'a pas sa place dans la prévention de la transmission virale de l'homme à la femme.

La technique consiste à récupérer le sperme soit dans le préservatif masculin ou féminin (sans spermicides) après un rapport protégé, soit dans un réceptacle. Le sperme doit être prélevé dans une seringue de 10 à 20 ml et déposé au fond du vagin. Les bases de la physiologie du cycle menstruel doivent être expliquées au couple afin qu'il sache à quel moment pratiquer ces auto-inséminations, en s'aidant soit d'une courbe ménothermique (insémination dans les 2 ou 3 jours qui précèdent la montée thermique), soit des tests urinaires d'ovulation en vente en pharmacie.

Il faudra tenir compte de l'âge de la patiente : pour une femme de moins de 35 ans, un délai d'un an semble raisonnable avant d'envisager un bilan de stérilité. En cas d'antécédents d'infertilité, ou de pathologie pourvoyeuse de stérilité (par exemple maladie connue des trompes), ou lorsque au-delà de 38 ans, un bilan initial de fertilité est recommandé d'emblée.

- *Bilan de fertilité et aide à la procréation hors AMP*

La réalisation, chez les deux partenaires, d'un bilan de fertilité est indispensable si le couple sollicite une aide médicale à la procréation. Il comporte pour l'homme au moins un spermogramme et un examen clinique. Pour la femme, outre l'examen clinique, le bilan évalue l'état de l'utérus et des trompes (échographie, hystérosalpingographie, éventuellement hystérocopie et cœlioscopie), la fonction ovulatoire (courbes ménothermiques ou tests d'ovulation, dosages hormonaux sanguins), la réserve ovarienne (dosages hormonaux sanguins, échographie). Un test post-coïtal peut être fait après auto-insémination en période ovulatoire.

Les troubles de l'ovulation peuvent être traités par des stimulations ovariennes (citrate de clomiphène, gonadotrophines, avec ou sans déclenchement de l'ovulation par gonadotrophine chorionique) avec auto-insémination programmée dans la fenêtre d'ovulation. Une attention particulière doit être apportée à éviter les grossesses multiples, y compris les grossesses gémellaires. En effet, les difficultés

associées à ces grossesses (prématurité, morbidité maternelle et néonatale, difficultés psychosociales à l'accueil des enfants) viennent s'ajouter à celles de l'infection à VIH. De plus, la pathologie obstétricale induite peut rendre plus difficile le contrôle optimal de l'infection au moment de l'accouchement et accroître les risques de transmission virale à l'un des enfants.

Les pathologies tubaires, l'endométriose, les fibromes peuvent bénéficier d'un traitement chirurgical avant de recommander le recours aux auto-inséminations si le résultat anatomique permet d'espérer une conception spontanée.

– *Assistance médicale à la procréation (AMP)*

• **Principes**

Le recours à l'AMP peut être nécessaire pour éviter la contamination dans le couple, en cas d'infertilité connue ou en cas d'échec des auto-inséminations. Recourir à l'AMP dans le contexte de l'infection à VIH impose les mêmes contraintes légales et réglementaires que l'AMP classique auxquelles s'ajoutent celles concernant spécifiquement l'infection à VIH. Les couples rencontrent les mêmes difficultés que leurs homologues infertiles. Ils ne pourront pas tous avoir un enfant : d'une part l'AMP n'est pas toujours possible, notamment du fait de l'âge de la femme (si supérieur à 43 ans). D'autre part elle n'est pas toujours couronnée de succès, soit du fait des limites propres des techniques, soit du fait de l'abandon de la procédure par le couple. Les procédures sont longues et contraignantes, l'investissement physique de la femme est éprouvant. Un accompagnement psychologique est indispensable. C'est souvent la répétition des cycles qui permettra d'obtenir la grossesse. Il faut donc s'attendre à des échecs et pouvoir les affronter. Le souci d'améliorer les chances de succès incite à prendre des risques de grossesse multiple : les jumeaux représentent environ 20 % des naissances. Les grossesses de rang supérieur à 2 (triple ou plus) sont à éviter du fait d'une morbidité périnatale plus grande et de la difficulté à élever les enfants dans ces conditions.

Environ la moitié des couples éligibles pour l'AMP au terme du bilan réussiront à avoir un enfant mais les chances de grossesse diminuent beaucoup au-delà de 38 ans. Il est donc important de ne pas différer la réalisation du projet d'enfant lorsque celui-ci semble mûr dans le couple et que le contrôle de l'infection à VIH et des éventuelles co-infections est satisfaisant. L'information régulière du médecin qui suit

l'infection à VIH permet de s'assurer que l'infection continue à être bien contrôlée tout au long du parcours d'AMP et que la personne infectée et son conjoint sont soutenus dans ce projet par quelqu'un qui les connaisse bien et qui ne soit pas impliqué dans l'AMP.

• **Risque infectieux chez les compagnes d'hommes infectés**

Le VIH est retrouvé sous forme de particules virales libres (ARN viral) dans le liquide séminal et sous forme de virus intégré à l'ADN cellulaire (ADN proviral) dans les leucocytes présents dans le sperme. La détection d'ARN dans le liquide séminal est positive chez 90 % des hommes non traités. Un traitement anti-rétroviral efficace réduit la charge virale séminale de façon spectaculaire en quelques semaines [3]. Cependant, une charge virale séminale détectable persiste chez environ 5 % des hommes traités présentant une charge virale plasmatique indétectable [3-5]. Cela peut s'expliquer par la diffusion faible de certaines molécules anti-rétrovirales dans le compartiment génital masculin. Une autre cause possible d'élévation de la charge virale séminale est l'existence d'une infection bactérienne du tractus génital, qui doit donc être systématiquement éliminée [6]. La possibilité d'une infection des spermatozoïdes par le VIH semble très improbable au vu des dernières données biologiques et épidémiologiques disponibles.

Le VHC est retrouvé dans le liquide séminal d'environ 10 % des hommes infectés uniquement par le VHC et d'environ 30 % des hommes co-infectés par le VIH [7]. La quantité de virus dans le plasma séminal est généralement très faible de l'ordre de 200 UI/ml et le sperme est donc peu contaminant. La transmission sexuelle de ce virus est rare. Lorsque l'homme est infecté par le VIH, tous les actes d'AMP sont réalisés avec des spermatozoïdes séparés du liquide séminal et des autres cellules du sperme, puis lavés. Ces techniques ont prouvé leur efficacité pour éliminer la présence du VIH et du VHC dans la plupart des cas [8]. Chez l'homme infecté par le VHC, la seule préparation du sperme pour l'AMP élimine toute présence détectable d'ARN du VHC dans les spermatozoïdes [7]. Le risque de transmission du VHC à la femme séronégative et à l'enfant est donc lui aussi infime.

Le VHB est facilement transmissible par voie sexuelle, et l'infectiosité du sperme d'hommes porteurs du VHB a été démontrée [9]. Il n'est en revanche pas démontré que les techniques de sélection des spermatozoïdes éliminent toute particule virale des spermatozoïdes, ce qui impose de recommander une vaccination avant la mise en œuvre de

l'AMP chez des compagnes d'hommes infectés. Par ailleurs, il est recommandé que l'enfant bénéficie d'une sérovaccination à la naissance.

- **Conditions réglementaires**

Conditions d'accès à l'AMP hors du contexte viral :

- couple stable, marié ou vie commune depuis plus de deux ans ;
- les deux membres du couple doivent être un homme et une femme vivants et en âge de procréer.

Conditions particulières de l'AMP en contexte viral

Homme infecté par le VIH-1

- suivi régulier de l'infection à VIH, traitée ou non, sans maladie évolutive, et des éventuelles co-infections ;
- femme séronégative pour le VIH dans les deux mois précédant la demande ;
- $CD4 > 200/mm^3$ à deux reprises dans les quatre mois précédents ;
- ARN-VIH plasmatique stable, sans augmentation $> 0,5 \log_{10}$ pendant les quatre mois précédents ;
- charge virale du liquide séminal $< 10\ 000$ copies/ml ;
- absence de détection virale (ARN-VIH ou ADN proviral) dans la fraction finale de spermatozoïdes ;
- le choix de la technique d'AMP sera fonction de la charge virale du liquide séminal et de la fertilité de l'homme ;
- un suivi trimestriel de l'homme est nécessaire ;
- le suivi sérologique de la femme sera effectué à deux semaines, trois et six mois après l'AMP et, en cas de grossesse, le mois de l'accouchement et 2 mois après la fin de l'allaitement ;
- pas de suivi de l'enfant si la mère est séronégative à l'accouchement.

Femme infectée par le VIH-1

- suivi régulier de l'infection à VIH, traitée ou non, sans maladie évolutive, et des éventuelles co-infections ;
- $CD4 > 200/mm^3$ à deux reprises dans les quatre mois précédents ;
- ARN-VIH plasmatique stable, sans augmentation $> 0,5 \log_{10}$ dans les quatre mois précédents ;
- informations concernant le risque de contamination de l'enfant à naître et les risques potentiels des thérapeutiques pendant la grossesse ;

- prise en charge de la grossesse et de l'enfant à la naissance par des équipes spécialisées.

Dans tous les cas

- proposition d'alternatives sans risque (adoption, sperme de donneur) ;
- engagement du couple à une sexualité protégée ;
- prise en charge par une équipe multidisciplinaire habilitée à valider la demande.

• **Cas particuliers**

- infection par le VIH-2

Il n'y a actuellement aucune donnée publiée sur la présence du VIH-2 dans le sperme et sur l'efficacité des techniques de séparation du sperme pour éliminer les particules virales des fractions de spermatozoïdes utilisées pour l'AMP. Les données du suivi biologique et de la prise en charge doivent être colligées dans le cadre de la cohorte VIH-2 de l'ANRS. Cependant, l'AMP peut être réalisée dans tout centre pratiquant l'AMP à risque viral VIH.

- deux partenaires infectés par le VIH

Le risque de surcontamination entre deux partenaires justifie le recours à l'AMP si le couple a des rapports sexuels systématiquement protégés et souhaite avoir un enfant.

Les conditions de prise en charge de ces couples cumulent les exigences détaillées pour les situations où seulement l'un des membres du couple est infecté.

• **Résultats de l'AMP**

L'assistance médicale à la procréation en contexte viral en France fait l'objet d'une évaluation par l'Agence de la Biomédecine depuis 2006, ce qui permettra de connaître exactement l'activité et les résultats à l'échelle nationale.

Pour les couples dont l'homme est infecté par le VIH, de nombreux résultats ont été obtenus en France avec des inséminations ou des fécondations in vitro (FIV) utilisant des spermatozoïdes préparés et virologiquement validés. Les deux méthodes semblent équivalentes et l'insémination doit donc être préférée de première intention lorsque le bilan tubaire et les paramètres spermatiques sont normaux [10].

Aucune contamination de la partenaire séronégative n'a été rapportée et donc aucun enfant n'a pu être contaminé [11, 12, 13].

En Europe, plusieurs centres prenant en charge les couples dont l'homme est infecté par le VIH (quel que soit le statut sérologique de la femme) sont réunis au sein d'un réseau (CREAThE network). Les résultats viennent d'être collectés pour 9 centres de 6 pays (Italie, France, Angleterre, Suisse, Allemagne, Belgique). 1036 couples dont l'homme était infecté par le VIH ont bénéficié jusqu'en 2003 de 3390 cycles d'AMP, dont 2840 cycles d'inséminations intra-utérines. 533 grossesses pour lesquelles le résultat était connu, ont abouti à la naissance de 463 enfants. Sous réserve de 9,5% de pertues de vue, toutes les femmes (938) ont un test VIH négatif à plus de six mois de la dernière tentative d'AMP [1].

Lorsque c'est la femme qui est infectée par le VIH, une infertilité est plus souvent associée à la demande d'AMP puisque le couple consulte soit du fait d'une anomalie constatée d'emblée lors d'un bilan de fertilité, soit du fait d'échecs d'auto-inséminations. S'il était prévisible que les anomalies tubaires seraient fréquentes dans ce contexte d'infection sexuellement transmise, il fut plus surprenant de constater que la réserve ovarienne des femmes infectées semblait diminuée par rapport à l'âge, sans lien apparent avec la prise d'un traitement anti-rétroviral [14]. Cette altération de la fonction ovarienne se manifeste également par une réponse ovarienne moins bonne [15]. Des études sont en cours pour préciser ce phénomène, qui inciterait à ne pas différer un éventuel projet d'enfant lorsque la femme l'exprime et que les conditions de contrôle de l'infection sont correctes. Lorsque la réserve ovarienne est normale, il semble que les résultats de l'AMP soient comparables à ceux de la population générale (25 à 30% de grossesses cliniques par ponction), mais les séries publiées concernent essentiellement des fécondations in vitro [15, 16, 17, 18]. Il est donc souhaitable d'observer une politique de transfert embryonnaire prudente chez les femmes infectées par le VIH ayant une bonne fonction ovarienne afin d'éviter les grossesses multiples. La généralisation du transfert d'un embryon unique dans les situations de bon pronostic de FIV prendrait tout son sens dans le contexte particulier de l'infection à VIH de la femme. Enfin, aucune contamination d'enfant n'a été rapportée mais l'AMP ne limite pas le risque de transmission virale de la mère à l'enfant : seule l'attention portée au bon contrôle de l'infection et au suivi rigoureux des femmes infectées par le VIH candidates à l'AMP en fait des mères moins à risque de contaminer leur enfant que lorsque la grossesse survient hors de tout conseil pré-conceptionnel.

Bibliographie

1. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport 2006. Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Professeur Patrick Yéni. Médecine-Sciences/Flammarion, Paris, 2006.
2. Krilov LR. Safety issues related to the administration of ribavirin. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(5): 479-81.
3. Leruez-Ville M, Dulioust E, Costabliola D, Salmon D, Tachet A, Finkielsztejn L, et al. Decrease in HIV-1 seminal shedding in men receiving highly active antiretroviral therapy: an 18 month longitudinal study (ANRS EP012). *Aids* 2002; 16: 486-488.
4. Zhang H, Dornadula G, Beumont M, Livornese L, Jr., Van Uitert B, Henning K, et al. Human immunodeficiency virus type 1 in the semen of men receiving highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1998; 339: 1803-1809.
5. Coombs RW, Speck CE, Hughes JP, Lee W, Sampoleo R, Ross SO, et al. Association between culturable human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) in semen and HIV-1 RNA levels in semen and blood: evidence for compartmentalization of HIV-1 between semen and blood. *J Infect Dis* 1998; 177: 320-330.
6. Bujan L, Daudin M, Matsuda T, et al. Factors of intermittent HIV-1 excretion in semen and efficiency of sperm processing in obtaining spermatozoa without HIV-1 genomes. *Aids* 2004; 18: 757-766.
7. Briat A, Dulioust E, Galimand J, Fontaine H, Chaix ML, Letur-Konirsch H, et al. HCV in the semen of HIV-1 co-infected men: prevalence and origin (ANRS HC EP 09 and AP HP BI-NECO). *Aids* 2005 4; 19(16): 1827-35.
8. Pasquier C, Daudin M, Righi L, Berges L, Thauvin L, Berrebi A, et al. Sperm washing and virus nucleic acid detection to reduce HIV and hepatitis C virus transmission in serodiscordant couples wishing to have children. *Aids* 2000; 14: 2093-2099.
9. Scott RM, Snitbhan R, Bancroft WH, Alter HJ, Tingpalapong M. Experimental transmission of hepatitis B virus by semen and saliva. *J Infect Dis* 1980; 142: 67-71.
10. Bujan L, Daudin M, Pasquier C. Choice of ART programme for serodiscordant couples with an HIV infected male partner. *Hum Reprod* 2006; 21(5): 1332-3; author reply 1333-4.
11. Bujan L, Pasquier C, Labeyrie E, Lanusse-Crousse P, Morucci M, Daudin M. Insemination with isolated and virologically tested spermatozoa is a safe way for human immunodeficiency type 1 virus-serodiscordant couples with an infected male partner to have a child. *Fertil Steril* 2004; 82(4): 857-62.
12. Ohl J, Partisani M, Wittemer C, Schmitt MP, Cranz C, Stoll-Keller F et al. Assisted reproduction techniques for HIV serodiscordant couples: 18 months of experience. *Hum Reprod* 2003; 18(6): 1244-9.
13. Guibert J, Merlet F, Le Dû A, Leruez-Ville M, Heard I, Costagliola D et al. ICSI for HIV serodifferent couples: results of a preliminary study. Oral communication, ESHRE 2001, Lausanne.
14. Guibert J, Dulioust E, Leruez-Ville M, Launay O, Leandri R, Charlemaïne E et al. Medically-assisted procreation for HIV-infected women: possibilities and limits. Data submitted for publication.
15. Coll O, Suy A, Figueras F, Vernaeve V, Martinez E, Mataro D et al. Decreased pregnancy rate after in-vitro fertilization in HIV-infected women receiving HAART. *AIDS* 2006; 20(1): 121-3.
16. Ohl J, Partisani M, Wittemer C, Lang JM, Viville S, Favre R. Encouraging results despite complexity of multidisciplinary care of HIV-infected women using assisted reproduction techniques. *Hum Reprod* 2005; 20(11): 3136-40.
17. Terriou P, Auquier P, Chabert-Orsini V, Chinchole JM, Cravello L, Giorgetti C et al. Outcome of ICSI in HIV-1-infected women. *Hum Reprod* 2005; 20(10): 2838-43.
18. Martinet V, Manigart Y, Rozenberg S, Becker B, Gerard M, Delvigne A. Ovarian response to stimulation of HIV-positive patients during IVF treatment: a matched, controlled study. *Hum Reprod* 2006; 21(5): 1212-7.