

VIH - VIROLOGIE

Infectiosité du sperme chez les patients dont la charge virale plasmatique est indétectable

Marianne Leruez-Ville

Laboratoire de virologie, Hôpital Necker-Enfants Malades (Paris)

Christine Rouzioux

virologie, Hôpital Necker (Paris)

Potent antiretroviral treatment of HIV-infection results in suppression of the seminal shedding of HIV

Vernazza P.L.,
Troiani L.,
Flepp M.J.,
Cone R.W.,
Schock J.,
Roth F.,
Boggian K.,
Cohen M.S.,
Fiscus S.A.,
Eron J.J.
AIDS, 2000,
14, 117-121

Même très faible, l'existence d'une réplication virale dans le sperme pose le problème de la contamination par le VIH. Le recours au préservatif reste donc d'actualité quand la charge virale plasmatique est rendue indétectable par multithérapie.

La transmission sexuelle du VIH est actuellement la voie la plus

fréquente de transmission du virus et le sperme en est le principal véhicule. La concentration du VIH dans le tractus génital est probablement le facteur déterminant de cette transmission. L'infectiosité d'un échantillon de sperme est liée d'une part à la quantité de particules virales libres présentes dans le liquide séminal qui est évaluée par la mesure de l'ARN-VIH, et d'autre part au nombre de cellules infectées présentes dans le sperme, qui est estimé par la mesure de l'ADN proviral. Chez les patients non traités, l'ARN-VIH est mis en évidence dans le liquide séminal dans plus de 80% des cas, et l'ADN proviral est détecté dans les cellules du sperme dans environ 50% des cas.

Chez la plupart des hommes infectés le taux d'ARN-VIH dans le liquide séminal est nettement inférieur au taux d'ARN-VIH plasmatique. Cependant, chez environ 30% des patients, le taux d'ARN-VIH dans le liquide séminal est supérieur au taux plasmatique, témoignant d'une synthèse locale du virus (1). Le tractus génital réalise donc chez certains patients un véritable compartiment à réplication virale indépendante. Ainsi, en raison de cette " compartimentalisation " possible de la réplication virale dans le tractus génital, l'évolution sous traitement du taux d'ARN-VIH plasmatique pourrait, chez certains patients, ne pas refléter celle du compartiment génital.

Quelques études ont montré que, dans la plupart des cas, l'introduction d'une trithérapie entraîne une baisse du taux d'ARN-VIH dans le sperme parallèle à sa baisse dans le plasma, cependant ces études ont concerné un nombre limité de patients et ces résultats ne peuvent pas être extrapolés à l'ensemble des patients infectés. On ne sait donc pas si le sperme continue d'être infectieux sous traitement et en particulier chez les patients dont le traitement est efficace dans le compartiment sanguin. L'originalité de l'étude de Vernazza et coll. est d'évaluer l'infectiosité du sperme en termes d'ARN-VIH et d'ADN proviral, dans un large échantillon de patients traités efficacement, c'est-à-dire présentant une charge virale plasmatique indétectable.

Il s'agit d'une étude transversale ayant inclus 114 hommes traités et présentant une charge virale plasmatique indétectable depuis en moyenne 7,2 mois. Les résultats obtenus pour ces patients ont été comparés à ceux d'un groupe témoin constitué de 55 patients naïfs de tout traitement antirétroviral. Dans cette étude, la technique utilisée pour quantifier l'ARN-VIH dans le plasma et dans le liquide séminal a un seuil de détection de 400 copies/ml.

L'ARN-VIH a été détecté dans le liquide séminal de deux des 114 patients traités, soit dans 1,8% des cas. L'ADN proviral a été détecté dans le culot cellulaire du sperme chez 11 des 67 patients testés, soit dans 16% des cas. Les patients chez lesquels de l'ADN proviral a été détecté dans le sperme présentaient une charge virale plasmatique indétectable depuis moins longtemps que les patients chez qui l'ADN proviral n'était pas détectable dans le sperme (5,3 mois *versus* 9,2 mois). La fréquence de détection de l'ARN-VIH et de l'ADN proviral était respectivement de 67 et 38% chez les patients témoins.

Ainsi, si l'on considère que la charge virale totale du sperme reflète son infectiosité, l'étude de Vernazza et coll. montre clairement une diminution significative de l'infectiosité du sperme sous traitement. La baisse du taux d'ARN-VIH dans le liquide séminal est particulièrement remarquable dans cette étude puisqu'il passe de 67% en l'absence de traitement à 1,8% sous traitement efficace. Ainsi, les auteurs concluent que la fréquence de la réplication résiduelle du VIH dans le liquide séminal des patients traités efficacement est inférieure à 4,2%.

Cependant, ce chiffre de 4,2% de réplication résiduelle dans le sperme nous paraît très sous-estimé. En effet, l'utilisation dans cette étude d'une technique présentant un seuil de détection élevé à 400 copies/ml explique d'une part la fréquence relativement basse de détection de l'ARN viral dans le liquide séminal des patients témoins, et d'autre part la très faible détection d'une réplication virale résiduelle sous traitement. En effet, Vernazza et coll. ne détectent de l'ARN-VIH dans le liquide séminal que chez 67% des patients témoins alors que, par exemple, en utilisant une technique dont le seuil est à 20 copies/ml, nous pouvons détecter dans notre laboratoire de l'ARN viral dans le sperme de plus de 80% des patients non traités (1).

Par ailleurs, en utilisant une technique d'amplification encore plus sensible pouvant détecter moins de 5 copies d'ARN-VIH, Dornadulla et coll. (2) ont pu mettre en évidence une réplication résiduelle du virus dans le liquide séminal de 8 patients sur 22 traités efficacement, soit chez 36% d'entre eux (avec une charge virale moyenne équivalente à 5 copies par ml de liquide séminal). Dans cette étude récente, Dornadulla et coll. ont recherché la réplication virale résiduelle du VIH chez 22 patients traités par HAART et présentant des charges virales plasmatiques inférieures à 50 copies/ml, ils ont mis en évidence une réplication résiduelle dans le plasma de tous les patients

avec une charge virale moyenne de 17 copies par ml de plasma.

Ainsi, si l'étude de Vernazza et coll. démontre indéniablement la diminution significative du taux d'ARN-VIH dans le sperme des patients traités, l'utilisation d'une technique de détection peu sensible rend contestable leur conclusion qui stipule que les traitements antirétroviraux induisent la suppression de la réplication virale dans le sperme. Or, même très faible, l'existence d'une réplication résiduelle dans le sperme des patients traités rend le sperme de ces sujets potentiellement contaminant, d'autant que des cellules infectées y sont détectables avec une fréquence non négligeable. En effet, dans l'étude de Vernazza et coll., 16% des patients traités ont des cellules infectées détectables dans leur sperme. Cependant, les auteurs précisent que plus la durée du traitement a été longue, moins la fréquence de détection de l'ADN proviral dans le sperme est élevée.

Pour confirmer cette tendance, une étude transversale incluant des patients traités depuis plus longtemps serait nécessaire. Mais il faut savoir que la persistance de cellules infectées dans le sperme d'un patient traité depuis 41 mois a déjà été décrite (3). Ces patients qui, malgré un traitement efficace, présentent des cellules infectées et une réplication virale résiduelle dans le sperme pourraient être des patients chez lesquels existe une "compartimentalisation" de la réplication du VIH dans le tractus génital. En effet, ainsi que nous l'avons vu précédemment, chez environ 30% des patients infectés non traités ou traités avec une efficacité partielle, le tractus génital se comporte comme un compartiment autonome pour la réplication virale, cette "compartimentalisation" pourrait d'ailleurs être accentuée par le traitement antirétroviral car la pénétration des drogues dans le compartiment génital est plus ou moins efficace selon la molécule et d'un individu à l'autre.

La comparaison de l'évolution de l'infectiosité du sperme des patients présentant une "compartimentalisation" de la réplication virale dans le tractus génital à celle des autres patients n'est pas abordée dans ces études. Seule en effet une étude longitudinale permettrait de suivre l'évolution de l'infectiosité du sperme sous traitement dans les différents groupes de patients.

Ainsi, l'utilisation de traitements antirétroviraux puissants, aboutissant au maintien de charges virales basses ou indétectables dans le sang associé dans la plupart des cas à des niveaux d'ARN-VIH indétectables dans le tractus génital, pourrait contribuer à une diminution du risque de transmission

sexuelle du VIH et donc à une limitation du nombre de nouveaux cas d'infection. Toutefois, le recours systématique à des rapports sexuels protégés quel que soit le niveau de la charge virale plasmatique reste impératif : l'infectiosité du sperme peut persister à bas bruit, notamment via les cellules infectées.

1 - 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

2 - Dornadula G, Zhang H, VanUitert B et al.

" Residual HIV-1 RNA in blood plasma of patients taking suppressive highly active antiretroviral therapy " JAMA, 1999, 17, 1627-32

3 - Zhang H, Dornadula G, Beumont M et al.

" HIV-1 in the semen of men receiving highly active antiretroviral therapy " N Engl J Med, 1998, 339, 1803-9