

MICROBIOLOGIE

Trois nouvelles applications de la mesure du VIH dans le sperme

Anne Tachet-Buchillard

service de microbiologie, groupe hospitalier Necker-enfants malades (Paris)

Effects of reverse transcriptase inhibitor therapy on the HIV-1 viral burden in semen	Reduction of concentration of HIV-1 in semen after treatment of urethritis: implication for prevention of sexual transmission of HIV-1	Quantification of HIV in semen: correlation with antiviral treatment and immune status
Gilliam B.L., Dyer J.R., Fiscus S.A., Marcus C., Zhou S., Wathen L., Freimuth W.W., Cohen M.S., Eron Jr. J.J.	Cohen M.S., Hoffman I.F., Royce R.A., Kazembe P., Dyer J.R., Costello Daly C., Zimba D., Vernazza P.L., Maida M., Fiscus A.S., Eron Jr J.J. and the AIDSCAP Malawi Research Group	Vernazza P.L., Gilliam B.L., Dyer J., Fiscus S.A., Eron Jr J.J., Frank A.C., Cohen M.S.
Journal of AIDS & Human Retrovirology, 1997, 15, 54-60	The Lancet,	AIDS, 1997, 11, 987-993

La mesure du VIH, sous forme de particules virales libres (ARN-VIH) dans le liquide séminal, ou sous forme de virus associé aux cellules séminales, renseigne sur le degré d'infectiosité du sperme. Des études récentes sur le sujet rapportent trois conclusions importantes: la "charge virale" dans le sperme est d'autant plus élevée que le déficit immunitaire est grand; la mise en route d'un traitement antirétroviral est associée à une diminution de cette charge virale; le diagnostic d'urétrite est associé à une majoration de la charge virale ARN-VIH dans le liquide séminal.

Le risque de transmission du VIH par voie sexuelle est très variable d'un sujet infecté à l'autre. Divers facteurs peuvent être responsables de cette variabilité comme le type d'exposition sexuelle ou la présence chez le partenaire non infecté de cofacteurs immunologiques, génétiques pouvant déterminer une résistance à l'infection ou de cofacteurs physiologiques facilitant la transmission comme une altération des muqueuses. Dans l'état actuel des connaissances, on ne sait pas quelle quantité minimale de virus est nécessaire et sous quelle forme, cellulaire et/ou libre, il se trouve, pour infecter un partenaire lors d'une exposition sexuelle.

Vernazza et coll. présentent pour la première fois une étude sur 2 sites (Etats-Unis et Suisse), incluant un grand nombre de sujets séropositifs pour le VIH (n=101), en utilisant une technique standardisée, le kit Nasba (Organon), pour quantifier l'ARN-VIH dans le liquide séminal (numération des particules virales libres). Une culture virale quantitative est également réalisée sur les cellules séminales (quantification du virus associé aux cellules).

La quantification de l'ARN-VIH révèle 62% de liquides séminaux positifs avec une médiane des titres à 5100 copies/ml. Le seuil de la technique utilisée, 1000 copies/ml, est malheureusement un peu haut, les liquides séminaux faiblement positifs n'étant pas détectés. En 1996, Luizzi présentait une étude sur une plus petite population de 26 sujets, comparable sur le taux de T4 et le stade d'avancement de la maladie (toutefois avec très peu de sujets traités); il

rapportait, par sa propre technique de quantification de l'ARN-VIH, 96% de liquides séminaux positifs avec un seuil de détection estimé à 10 copies/ml (1). Vernazza rapporte 30% d'échantillons positifs par culture virale quantitative sur les cellules séminales.

Les résultats obtenus par les deux techniques, sur le liquide séminal et sur les cellules séminales sont corrélés. Chez les 29 patients présentant une culture positive, un seul seulement a une charge virale séminale indétectable et trois une charge virale inférieure à 10 000 copies/ml. Les échantillons positifs en culture ont un ARN-VIH du liquide séminal 10 à 100 fois plus fort que les échantillons négatifs, suggérant une production locale de virus dans le tractus génital masculin.

Vernazza montre une bonne corrélation entre l'ARN-VIH plasmatique et l'ARN-VIH séminal. Plus la charge virale plasmatique est élevée et plus le risque d'avoir une charge virale séminale élevée est grand. Un seul patient avec une charge virale indétectable dans le plasma présentait une charge virale détectable dans le liquide séminal. Chez certains patients, les charges virales plasmatique et séminale sont divergentes; pour les uns, la charge virale plasmatique est dix fois supérieure à la charge virale séminale, pour les autres, c'est le contraire.

Le taux de CD4 est significativement corrélé à l'ARN-VIH du liquide séminal. De plus, une fréquence plus élevée de culture positive est observée chez les patients avec un taux de T4 bas (33% de cultures positives avec des $CD4 < 200$ et 14% avec des $CD4 > 500$). La présence du virus dans le sperme est moins fréquente chez les patients asymptomatiques que chez les patients à des stades avancés de la maladie, sans que cette différence soit significative. La détection du VIH dans le sperme est significativement moins fréquente chez les patients recevant un traitement antirétroviral soutenu par monothérapie ou bithérapie avec des analogues nucléosidiques que chez des patients non traités ou ayant arrêté leur traitement. En cas de détection positive, la charge virale séminale chez ces patients est significativement plus faible.

Gilliam et coll., dans une étude prospective cas-témoin, avec des effectifs relativement faibles, ont récemment conclu à

l'efficacité de l'instauration d'un traitement par des analogues nucléosidiques (en monothérapie ou bithérapie) sur l'abaissement parallèle de la charge VIH dans le sperme et dans le sang (réduction d'environ 10 fois de l'ARN-VIH dans le liquide séminal et nette diminution de l'infectiosité en culture des cellules séminales). Cet effet est soutenu sur au moins 8 à 18 semaines et observé chez la plupart des 11 patients mis sous traitement (82%), alors qu'aucune modification significative des mêmes paramètres virologiques du sperme n'est observée chez 11 patients témoins non traités ou recevant un traitement antirétroviral depuis plusieurs mois, suivis longitudinalement sur 10 à 26 semaines.

Cohen, en collaboration avec Vernazza, a mené au Malawi une étude cas/témoin sur un grand nombre de sujets infectés par le VIH non traités (135) pour étudier le rôle du cofacteur uréthrite sur la charge virale séminale, quantifiée par la même technique Nasba (qui n'est pas optimale pour la quantification des souches africaines majoritairement nonB). Chez 86 patients atteints d'uréthrite, les taux d'ARN-VIH dans le liquide séminal étaient huit fois supérieurs à ceux mesurés chez 49 patients sans uréthrite, à taux de CD4 et à charges virales plasmatiques comparables. L'uréthrite gonococcique est associée aux taux d'ARN-VIH les plus élevés.

Moss, en 1995, dans le même sens, détectait plus fréquemment de l'ADN-VIH dans les cellules des sécrétions génitales (écouvillons) chez les hommes atteints d'uréthrite et plus particulièrement d'uréthrite gonococcique (2). L'ARN-VIH est détecté chez 87% des patients avec une uréthrite (contre 78% des patients du groupe témoin) avec des charges virales séminales élevées, le plus souvent au-dessus de 10 000 copies/ml. La concentration du VIH dans le liquide séminal est corrélée au nombre de leucocytes excrétés. Les concentrations d'ARN-VIH chez les patients présentant une uréthrite dépassent dans 52% des cas (26% dans le groupe témoin) les concentrations d'ARN-VIH plasmatiques. L'uréthrite pourrait être un facteur responsable d'une plus grande infectiosité du sperme. Un des mécanismes biologiques impliqué pourrait être l'inflammation locale qui enrichit la muqueuse en cellules activées et réceptrices au virus et qui altère l'intégrité des muqueuses génitales. Un traitement de deux semaines de l'uréthrite par antibiothérapie induit un abaissement significatif de la concentration d'ARN-

VIH dans le liquide séminal allant jusqu'à 0,55 log dans le traitement des uréthrites gonococciques. Le traitement des maladies sexuellement transmissibles, et, en particulier, des uréthrites gonococciques, pourrait réduire, selon l'auteur, le risque de transmission du VIH dans les populations hautement exposées aux maladies sexuellement transmissibles.

Ces études, qui s'intéressent au potentiel infectieux du sperme, facteur probablement prédominant dans la transmission sexuelle du VIH, montrent des résultats convergents, d'autant plus importants dans le contexte actuel d'amélioration clinique évidente sous trithérapie antirétrovirale

-
1. P. L. Vernazza, B. L. Gilliam, J. Dyer, S. A. Fiscus, J.J. Eron Jr, A. C. Frank and M. S. Cohen. Quantification of HIV in semen: correlation with antiviral treatment and immune status. *AIDS* (1997), 11: 987-993.
 2. G. Luizzi, A. Chirianni, M. Clementi, P. Bagnarelli, A. Valenza, P.T. Cataldo and M. Piazza. 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: F51-F56.
 3. M. S. Cohen, I. F. Hoffman, R. A. Royce, P. Kazembe, J. R. Dyer, C. Costello Daly, D. Zimba, P. L. Vernazza, M. Maida, S. A. Fiscus, J. J. Eron Jr and the AIDSCAP Malawi Research Group. Reduction of concentration of HIV-1 in semen after treatment of urethritis: implication for prevention of sexual transmission of HIV-1. *Lancet* (1997), 349: 1868-1873.
 4. B. L. Gilliam, J. R. Dyer, S. A. Fiscus, C. Marcus, S. Zhou, L. Wathen, W.W. Freimuth, M. S. Cohen, J.J. Eron Jr. Effects of reverse transcriptase inhibitor therapy on the HIV-1 viral burden in semen. *J. AIDS* (1997), 15: 54-60.
 5. G. B. Moss, J. Overbaugh, M. Welch, M. Reilly, J. Bwayo, F.A. Plummer, J.O. Ndinya-Achola, M.A. Malisa, J.K. Kreiss. Human immunodeficiency virus DNA in urethral secretions in men: association with gonococcal urethritis and CD4 cell depletion. *J.I.D.* (1995), 172: 1469-1474.